UNTERSUCHUNGEN ÜBER BEZIEHUNGEN ZWISCHEN BLUTGRUPPEN (ABO-SYSTEM UND RHESUS-FAKTOR D) UND DIABETES MELLITUS.

EIN BEITRAG ZUM THEMA "BLUTGRUPPEN UND KRANKHEIT"

INGRID TRÜTTNER
MÜNCHEN 1967

Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität München

Direktor: Professor Dr. W. Seitz

Untersuchungen über Beziehungen zwischen Blutgruppen (ABO-System und Rhesus-Faktor D) und Diabetes mellitus.

Ein Beitrag zum Thema
"Blutgruppen und Krankheit"

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
in der
gesamten Medizin
verfasst
und einer
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Ludwig - Maximilians - Universität
zu München

vorgelegt von
Ingrid Trüttner
aus
Bremen

München 1967

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. W. Seitz
Dekan: Prof. Dr. M. Kriese

Tag der mündlichen Prüfung: 18.4.1967

Fotodruck: Mikrokopie GmbH., 8 München 22, Bruderstr. 9

Meinen Eltern gewidmet

Inhaltsverzeichnis

Einleitung

Zur Ätiologie des Diabetes mellitus

Das ABO-Blutgruppensystem
1. Serologie
2. Chemie
3. Genetik
4. Regionale Unterschiede in der Verteilung der ABO-Blutgruppen

Das Rhesus-System
1. Rh-Untergruppen, Rhesus-Faktor D
2. Antikörper des Rhesus-Systems als Krankheitsursache

Blutgruppen und Krankheitsdisposition
1. Magenkarzinom und Blutgruppe A
2. Untersuchungen über die Blutgruppenverteilung bei Malignomen anderer Lokalisation
3. Ulcus ventriculi, Duodenalulcus und Blutgruppe O
4. Die Blutgruppenverteilung bei Patienten mit Perniziosa und erworbenen hämolytischen Anämien
5. Infektionskrankheiten im Hinblick auf ihre Beziehungen zu den ABO-Blutgruppen
6. Einzelarbeiten

Blutgruppen und Erbkrankheiten
1. Gen-Koppelungen
2. Untersuchungsergebnisse über Zusammenhänge zwischen ABO-Blutgruppenverteilung, Rhesus-Faktor D und Diabetes mellitus

Eigene Untersuchungen über Beziehungen des Diabetes mellitus zu ABO-System und Rhesus-Faktor D

1. Untersuchungsmaterial
   a) Diabetiker-Serie
   b) Vergleichsserien gesunder Personen
2. Methodik der Blutgruppenbestimmung
   a) ABO-Blutgruppen
   b) Rhesus-Faktor D
3. Ergebnisse, statistische Auswertung mit dem x^2- Test
   a) Beziehungen zum ABO-System
   b) Beziehungen zum Rhesus-Faktor D

Diskussion

Zusammenfassung

Literaturangabe

Anhang mit Abbildungen

E i n l e i t u n g.

Die Vermutung eines Zusammenhanges zwischen Blutgruppen und Krankheiten berührt ein altes Problem, das von Anfang an umstritten war. Doch haben die erfolgreichen Nachforschungen auf dem Gebiet der Serologie in den letzten Jahrzehnten vor allem auch das Kapitel Blutgruppen und Krankheit durch interessante Neuigkeiten belebt und der anfänglichen Voreingenommenheit vieler Autoren entgegengewirkt.

Eine klare Stellungnahme ist bis heute noch nicht möglich. Die entscheidende Frage, ob bestimmte Erkrankungen unter Trägern bestimmter Blutgruppeneigenschaften bevorzugt auftreten, wird von bekannten Persönlichkeiten teils abgelehnt, teils positiv beantwortet und durch entsprechende statistische Untersuchungen belegt.

Von den Autoren, die dem Problem gegenüber sehr kritisch eingestellt sind, ist vor allem Manuila (82) zu nennen. Seine Einwände richten sich gegen genuine Unterschiede in der ethnischen und rassischen Zusammensetzung der Patienten- und der zum Vergleich herangezogenen Kontrollgruppen, gegen zufällige Häufungen bei der Zusammenstellung kleiner Personenkreise und gegen technische Fehler, die bei Blutgruppenbestimmungen entstehen können.

Helmbold (49) ist jedoch der Ansicht, daß Manuila in seinen kritischen Betrachtungen gerade die Gesichtspunkte übergeht, die von anthropologischer Sicht her besonders bedeutungsvoll sein sollten, und zwar einmal, daß in den wichtigsten Arbeiten mit einwandfreien statistischen Methoden gearbeitet wurde und zum andern, daß viele der aus

verschiedenen Ländern und Kontinenten stammenden Untersuchungen ein übereinstimmend positives Ergebnis hatten.

Die ersten Arbeiten zum Thema wurden 1921 von Alexander (5) sowie Buchanan und Higley (20) veröffentlicht, drei Jahre später von Dossena und Lenzara (42). Bereits 1932 finden sich bei Steffan (126) ziemlich komplexe Zusammenstellungen.

Die positiven Ergebnisse ließen vermuten, daß die Blutgruppen, über ihre bekannte klinische und forensische Bedeutung hinaus, auch hinsichtlich Ätiologie und Pathogenese einzelner Krankheitsbilder von Bedeutung sein könnten. Es ist inzwischen bekannt, daß die Blutgruppensubstanzen nicht nur im Blut, sondern fast ubiquitär im ganzen Körper serologisch nachweisbar sind (16, 45, 53). Der Gedanke, sie könnten z. B. auf Grund ihrer Antigeneigenschaft an pathologischen Vorgängen im Organismus beteiligt sein, wurde von einigen Autoren (49, 61,62) geäußert.

Das besondere Interesse, das dem Kapitel Blutgruppen und Krankheit gilt, ist aus genetischer Sicht heraus verständlich. Bei den Blutgruppen handelt es sich um unveränderliche, nach feststehenden Gesetzen vererbliche Merkmale. Die Bestätigung eines Zusammenhanges würde für Träger bestimmter Blutgruppeneigenschaften ein erhöhtes Risiko gegenüber gewissen Krankheiten bedeuten, d. h., die Anfälligkeit für bestimmte Krankheiten wäre durch einen erblichen Faktor charakterisiert.
Die Frage, ob primär genetische Zusammenhänge anzunehmen sind oder ob die genetisch determinierten Blutgruppensubstanzen lediglich sekundär in pathologisches Geschehen eingreifen, hat viele Autoren beschäftigt. Wie später

noch zu erwähnen ist, sind einige interessante Arbeitshypothesen entstanden.
Race und Sanger (105) vermuteten, daß die Blutgruppen-Gene zusätzliche, bisher noch nicht bekannte Aufgaben haben, sozusagen polyphän sind.

Primär genetische Zusammenhänge konnten bei Erbkrankheiten erforscht werden. Der Gedanke, daß ein Blutgruppen-Gen und ein pathologisches, d. h. eine Erbkrankheit vermittelndes Gen in unmittelbarer Nachbarschaft im Chromosom lokalisiert sein könnten, veranlaßte entsprechende Untersuchungen. Tatsächlich ist es dabei vereinzelt gelungen, genetische Koppelungen nachzuweisen. (1, 46, 108).

Zu den erblichen Krankheiten gehört nach heutigen Kenntnissen auch der Diabetes mellitus. Es sind mehrere Arbeiten veröffentlicht worden, die über Beziehungen dieser Erkrankung zu ABO-Blutgruppen und Rhesus-Faktor D berichten. Da die Ergebnisse widersprüchlich sind, soll die vorliegende Arbeit das Material durch eine weitere Untersuchungsreihe ergänzen und dazu beitragen, eventuell bestehende Zusammenhänge aufzudecken.

Zur Ätiologie des Diabetes mellitus.

Beim Diabetes mellitus sind die Voraussetzungen für solche Untersuchungen ungünstiger, da es sich hier nicht um eine Krankheitseinheit handelt.
Verschiedene Ursachen prägen das klinisch bunte Bild der Erkrankung. Der zahlenmäßig sehr kleinen Patientengruppe

mit sekundären Diabetesformen (Zerstörung oder Extirpation von Pankreasgewebe, hormonaler Diabetes, hepatischer Diabetes) steht jedoch die große Zahl der Zuckerkranken gegenüber, die zur Gruppe des genuinen Diabetes, entweder zum juvenilen Typ oder zum Typ des Altersdiabetes gehört.

Durch erbbiologische Untersuchungen kann es heute als gesichert gelten, daß der genuine Diabetes mellitus eine Erbkrankheit ist. (37). Auch in anscheinend unbelasteten Familien ist immer wieder Heredität nachgewiesen worden. Der Erbgang, ob dominant oder rezessiv, ist noch unklar. Strittig ist auch die Frage der Homo- oder Heterogenie. Wegen der Buntheit der klinischen Symptome mit Unterschieden in Schwere des Krankheitsbildes, Ansprechbarkeit auf Insulin und unterschiedlichem Manifestationsalter nimmt man modifizierende Gene an.
Danach scheinen die beiden bekannten Typen des genuinen Diabetes genetisch einheitlicher Natur zu sein und nur durch modifizierende Faktoren entweder zum jugendlichen Typ oder zum Altersdiabetes zu führen. (37).

Unklarheit herrscht auch über den Erbmechanismus. Nach Pannhorst (95) ist die Annahme, daß ein Gen oder daß Gene, die für das Organ Pankreas zuständig sind, mutiert seien, falsch. (These von der ererbten Minderwertigkeit des Pankreas). Er hält es für wahrscheinlicher, daß im Funktionsablauf des An- und Abbaues der Kohlenhydrate, im Bereich der insulinabhängigen Verwertung der Glukose, eine Mutationsfolge wirksam wird.

Die Manifestation der anlagebedingten Erkrankung wird durch verschiedene Faktoren bestimmt. Als Manifestationsursachen gelten Ernährungsbelastungen, Wachstumsschübe, Gravidität, allgemein jeder körperliche und seelische Stresszustand.

Die Bestätigung eines Zusammenhanges zwischen Diabetes mellitus und ABO- bzw. Rhesusfaktor-Verteilung könnte folgende theoretische Grundlagen haben: Träger dieser bestimmten Blutgruppeneigenschaft besitzen einen zusätzlichen dispositionellen Faktor für den Ausbruch der anlagebedingten Krankheit oder es besteht eine genetisch enge Beziehung zwischen Krankheitsanlage und dem Blutgruppenmerkmal, d. h. eine Koppelung zwischen pathologischem und Blutgruppen-Gen.

D a s A B O - B l u t g r u p p e n s y s t e m.

Im Rahmen des Themas soll kurz auf das heute sehr umfangreiche Gebiet der Blutgruppen eingegangen werden. Grundlegend für die immer feiner differenzierte Blutgruppenserologie waren Landsteiners Entdeckungen zu Beginn dieses Jahrhunderts. Er beschrieb die klassischen Blutgruppen A, B, 0. Decastello und Sturli ergänzten 1902 die Gruppe AB. Eine Anzahl neuer Systeme wurden vor allem nach 1945 mittels empfindlicher serologischer Testmethoden entdeckt, z. B. das Kell-, Lewis-, Duffy- und Kidd-System, um nur einige zu nennen.

1. Serologie.

Das Phänomen der Isoagglutination war schon früher beobachtet, bis dahin jedoch als Symptom einer Krankheit gedeutet worden. Die Erkenntnis, daß sich normalerweise im Serum gesunder Personen Antikörper finden, die Erythrozyten anderer Menschen in einer bestimmten Anzahl von Fäl-

len agglutinieren, führte zur Entdeckung der klassischen Blutgruppen.
Die Unterscheidung von zwei antigenen Blutkörperchenmerkmalen A und B, die einzeln oder zusammen (AB) vorkommen oder beide fehlen (0), bildete die Grundlage des von Landsteiner angegebenen einfachen Einteilungsprinzips in die Gruppen A, B, AB und 0.

Die agglutinierende Eigenschaft des Serums beruht auf dem Vorhandensein der spezifischen Antikörper, der Isoagglutinine Anti-A und Anti-B. Nach den Vorstellungen vom Gesetz des Horror autotoxicus können im Organismus nur solche Antikörper vorhanden sein, die sich nicht gegen die eigenen Blutkörperchenagglutinogene richten. Demnach enthält Serum der Gruppe 0 Anti-A und Anti-B, Serum der Gruppe A und der Gruppe B Anti-B bzw. Anti-A und Serum der Gruppe AB keine Isoantikörper.
V. Dungern und Hirszfeld unterschieden 1911 die häufiger vorkommende, stark agglutinable und mehr Anti-A-Agglutinin bindende Untergruppe A_1 von der schwach agglutinablen und weniger Anti-A-Agglutinin bindende Untergruppe A_2. Weitere Abstufungen nach immer schwächer werdender Reaktionsbereitschaft ergaben die Untergruppen A_3-A_5, die jedoch praktisch keine große Rolle spielen.
Eine entsprechende Untergruppierung wurde sinngemäß auf die AB-Gruppe übertragen.

Nach neueren Forschungen soll auch 0 als positive Eigenschaft charakterisiert sein, und Blutkörperchen der Gruppe 0 sollen damit antigene Merkmale besitzen. Boormann und Mitarb. (17) fanden 1948 im Serum einiger Personen Antikörper, die elektiv 0-Blutkörperchen agglutinierten. Tierische Anti-0-Seren wurden bereits früher beschrieben, z. B. 1927 von Schiff (112).

Weitere wichtige Erkenntnisse aus neuerer Zeit, die vor allem die Fragestellung ABO-Blutgruppen und Krankheit belebten, sind nach Prokop (103) folgende:
1) Die Blutgruppensubstanzen sind in den Sekreten in wasserlöslicher Form vorhanden und werden, unabhängig von der jeweiligen Blutgruppe, durch die Drüsen mit äußerer Sekretion ausgeschieden. (Sog. Sekretor-System, Einteilung in Ausscheider und Nichtausscheider der Blutgruppensubstanzen).
2) Diese erbliche Fähigkeit, die Substanzen auszuscheiden, weist einen Zusammenhang zum Lewis-Blutgruppensystem auf, das wiederum genetische Beziehungen zum ABO-System hat.
3) Im Serum eines jeden Menschen lassen sich spezifische H-Antikörper in Form von Kälteagglutininen nachweisen, obwohl er selbst Träger der H-Eigenschaft ist. Diese Antikörper sind inkomplett und haben eine verschiedene Avidität gegenüber den einzelnen Gruppen des ABO-Systems.

Die H-Substanz wurde durch Watkins und Morgan (55) von der "O-Substanz" unterschieden, mit der man sie vorher, ihres in der Gruppe O so reichen Vorkommens wegen, identifizierte. Die Autoren bezeichneten sie als heterogenetische Grundsubstanz, aus der sich die chemisch eng verwandten ABO-Substanzen entwickeln sollen.
Für die Kälteagglutinine konnte interessanterweise eine Beziehung zu pathologischen Vorgängen im Organismus nachgewiesen werden. Crowley (38) fand 1958, daß bei ihrem Anstieg im Blut eine hämolytische Anämie auftritt. Prokop, Mallach und Oberhoffer (104) beschrieben eine durch Kälteagglutinine bewirkte verschiedene Beeinflussung der Blutsenkungsgeschwindigkeit für die einzelnen Blutgruppen. Die Verfasser fanden einen signifikanten Unterschied zwischen der Gruppe O und A_2 mit niedrigen BKS-Werten im Gegensatz zu A_1 und den übrigen Gruppen mit höheren BKS-Werten. Sie erklärten das Verhalten der Gruppen O und A_2 mit der durch Untersuchungen von Crawford, Cutbush und

Mollison (35) bekannt gewordenen Tatsache des höheren H-Gehaltes in diesen Gruppen. Zur Stützung der Hypothese wurde der Globulincharakter der Kälteantikörper angeführt und vermutet, daß das Ausmaß der Anlagerung des Globulins an die Blutzellen bei den einzelnen Blutgruppen, deren H-Gehalt unterschiedlich ist, verschieden sei.

2. Chemie.

Die Isoagglutinine sind in ihrer Eigenschaft als Antikörper naturgemäß Globuline (59, 44). Die ihnen entsprechenden antigenen Blutgruppensubstanzen stellen chemisch Glykoproteide mit hohem Kohlenhydratanteil, also Mucoide dar. Unser Wissen hierüber verdanken wir den Untersuchungen von Morgan und Mitarb. (91).
Die Blutgruppenmucoide bestehen demnach aus einem hochmolekularen Eiweißkörper (Trägermolekül) und dem Hapten. Letzteres ist aus mehreren Zuckermolekülen aufgebaut und verantwortlich für Spezifität und spezifische Reaktion des Antigens mit dem Antikörper.

So ist es zu verstehen, daß verschiedene aus Pflanzen und Bakterien isolierte blutgruppenaktive Substanzen (124, 58) Polysaccharide sind, denn der für die blutgruppenspezifische Aktivität verantwortliche Baustein des Antigens ist der Kohlenhydratanteil.
Blutgruppenspezifische Substanzen von Bakterien sollen, wie später noch erwähnt wird, ursächliche Bedeutung für den Ausbruch von Infektionskrankheiten haben.
Phytagglutinine wurden 1962 von Reimann (107) mit dem Problem des Lathyrismus und Fabismus in Zusammenhang gebracht. Es handelt sich hierbei um Erkrankungen, die durch längeren Rohgenuß von Hülsenfruchtarten, nämlich von Lathyrus cicerus und Vicia faba, entstehen. Der Autor wies

darauf hin, daß beide Hülsenfruchtarten eine stark agglutinatorische Wirkung auf Blutkörperchen ausüben, wobei geringe gruppenspezifische Unterschiede anzunehmen wären. Die Möglichkeit einer Antigen-Antikörper-Reaktion zwischen Phytagglutininen und homologen Gewebsrezeptoren wurde als Grundlage der Krankheitsbilder diskutiert. Beim Lathyrismus soll ein allergisches Geschehen, beim Fabismus eine direkte hämolytische Reaktion infolge Phythämagglutination im Vordergrund stehen.

3. Genetik.

Die Vererbungsverhältnisse innerhalb des ABO-Systems wurden durch Untersuchungen von Bernstein geklärt. Seine "Drei-Gen-Theorie" ist heute allgemein anerkannt. Danach werden bei der Vererbung im ABO-System drei Gene wirksam, entsprechend den Blutgruppeneigenschaften A, B und O. Auf einem Genort des die ABO-Gene tragenden Autosoms besteht multiple Allelie. Alle drei Gene liegen an den gleichen Stellen eines bestimmten Chromosomenpaares, jedoch immer nur zwei Allele in einem Kernschleifenpaar. Die Merkmale A und B werden voneinander unabhängig, gegenüber O dominant vererbt.

Nach Bernstein entsprechen den vier Phänotypen sechs Genotypen, weil A und B homozygot (AA und BB) oder heterozygot (AO und BO) sein können. Die Genkonstellation ist aus dem Genprodukt, dem Rezeptor auf den Blutzellen, nicht zu erkennen. Der Gedanke, Homozygotie und Heterozygotie eines Tages mittels Anti-O-Seren zu unterscheiden, wurde vereinzelt geäußert (76).

4. Regionale Unterschiede in der Verteilung der ABO-Blutgruppen.

Über die Verteilung der klassischen Blutgruppen ist bekannt, daß sie bei den einzelnen Bevölkerungen je nach Rasse und geographischer Region stark variiert. Während die Verteilung innerhalb eines eng begrenzten geographischen Bezirkes eine gewisse Konstanz aufweist, sind bereits innerhalb eines Landes erhebliche Unterschiede festzustellen.
Kopec (70) gibt z. B. an, daß in England eine Streuung von 19-29% für die Gruppe A und von 64-72% für die Gruppe O anzunehmen sei.
Allgemein gesagt nimmt die Blutgruppe A nach Osten hin an Häufigkeit ab, die Blutgruppe B entsprechend zu, sodaß bei den Europäern A und bei den Asiaten B überwiegt.

Pettenkofer und Mitarb. haben eine Theorie aufgestellt, die die Unterschiede in der Häufigkeitsverteilung der ABO-Blutgruppen als Folge einer selektiven Wirkung historischer Seuchenzüge erklärt (99, 101). Sie denken an einen Selektionsmechanismus für ein Blutgruppen-Gen im Laufe von Jahrhunderten, da nach ihren Beobachtungen Menschen einer bestimmten Blutgruppe bevorzugt einer Seuche zum Opfer fallen sollen.
Durch umfangreiche Untersuchungen verschiedener Stämme von Pasteurella pestis und Pockenvakzinevirus (100) wurde gezeigt, daß das Pockenvirus A-Aktivität besitzt, Pasteurella pestis H (O)-Aktivität. Die Autoren halten es für möglich, daß Menschen mit entsprechenden Blutgruppenantikörpern im Serum relativ gefeit, die anderen dagegen besonders anfällig sind.
Übereinstimmend damit zeigt nach Angabe der Forscher Zentralasien, das als Heimat der Pest gilt, die geringste Frequenz des O-Gens. Inseln und Gebirgsgegenden, die von der Pestepidemie verschont blieben, weisen eine große O-Frequenz auf, z. B. Irland, Island, Schottland und Neuseeland.

Das Rhesus-System.

Bei Untersuchungen über gemeinsame Partialantigene bei Menschen und verschiedenen Affen entdeckten Wiener und Landsteiner 1940 den Rhesusfaktor. Durch Injektion von Rhesusaffen-Blutkörperchen bei Kaninchen oder Meerschweinchen wurde ein Serum gewonnen, das eine Agglutinationsrate von etwa 85% innerhalb der weißen Bevölkerung zeigt. Diese Personen besitzen den Rhesusfaktor und werden als Rh-positiv bezeichnet.

Rh-Untergruppen, Rhesus-Faktor D.

Empfindlichere Testmethoden haben in der Folgezeit ergeben, daß es sich bei dem Blutgruppenmerkmal um ein System mehrerer Faktoren handelt. Der zuerst entdeckte Faktor, der über besonders starke antigene Wirksamkeit verfügt, ist nachträglich von Wiener mit Rh_o, von englischen Autoren mit D bezeichnet worden.
Wiener hält die Gesamtheit der Faktoren lediglich für Eigenschaften eines einzigen Antigens. Er glaubt, daß das durch verschiedene Faktoren definierte Antigen ein einheitlicher molekularer Körper mit verschiedenen Ladungsanordnungen sei. Diese Anordnungen würden mit den spezifischen Anti-Seren festgestellt.
Eine wesentliche Bedeutung für praktische Zwecke kommt indessen dem Standardfaktor D zu.

Über die Chemie des Antigenmosaiks ist noch wenig bekannt. Auch die genetischen Probleme des Rhesus-Systems bedürfen noch der genaueren Aufklärung. Der von Wiener vorgeschlagenen Hypothese eines einzigen polyphänen Gens widerspricht die Vorstellung von Fischer und Race, nach der die Teil-

faktoren der Rhesus-Eigenschaft das Ergebnis der Wirkung mehrerer Gene sind. Sicher ist, daß die Vererbung unabhängig vom ABO-System erfolgt.

Antikörper des Rhesus-Systems als Krankheitsursache.

Die Beziehung der Erythroblastosis foetalis zum Rhesus-System wurde 1941 durch Arbeiten von Levine und Mitarb. (74, 75) bekannt. Die Autoren beschrieben erstmalig eine durch Blutgruppenaktivität bewirkte Antigen-Antikörper-Reaktion als Krankheitsursache. Sie erläuterten, daß ein derartiges Krankheitsbild dann auftritt, wenn eine Rh-negative Mutter in utero ein Kind trägt, das die Rhesus-Eigenschaft vom Vater ererbt hat. Durch das foetale Rhesus- Blutgruppenantigen erfolgt zunächst eine Immunisierung der Mutter. In einer zweiten Phase kommt es im foetalen Kreislauf zur spezifischen Reaktion zwischen Antigen und den auf antigenen Reiz hin entstandenen mütterlichen Antikörper mit den bekannten Folgeerscheinungen.

In die gleiche Gruppe von Krankheitsbildern sind gewisse Formen von autoimmunhämolytischen Anämien einzuordnen, bei welchen die Autoantikörper gruppenspezifisch sind.
Auch Rh-Antikörper können gelegentlich natürlicherweise vorkommen, ohne daß anamnestisch eine Immunisierung festzustellen ist. Spezifisches Anti-D als Autoantikörper bei erworbener hämolytiscer Anämie wurde von Dacie und Cutbush (39) beschrieben.

Blutgruppen und Krankheitsdisposition.

Inzwischen sind umfangreiche, massenstatistische Untersuchungen über alle möglichen Arten von Krankheiten bekannt geworden. Sie stammen aus verschiedenen Ländern und Kontinenten. Teils bestätigen sie einen Zusammenhang, teils lehnen sie einen solchen ab.

1. Magenkarzinom und Blutgruppe A.

Vielbeachtet war die 1953 von Aird und Mitarb. (2) in England veröffentlichte Arbeit, die über eine Beziehung der Blutgruppe A zum Magenkarzinom berichtete.
Nachdem Stocks (127) erwähnt hatte, daß die Mortalität an Magenkrebs im Norden Englands größer sei als im Süden, glaubten sie, ursächlich genetische Differenzen in der Blutgruppenverteilung für dieses Phänomen verantwortlich machen zu können. Entgegen ihren Erwartungen fanden sie jedoch Träger der Gruppe A bevorzugt befallen, obwohl die O-Gruppe in Nordengland besonders häufig vorkam.
Im einzelnen untersuchten sie 3 632 Patienten aus sieben Kliniken Englands und Schottlands. Die Ergebnisse konnten mittels der x^2- Methode als signifikant gesichert werden, auch im Einzelvergleich des Krankengutes jeder Klinik mit den entsprechenden Kontrollgruppen.

Die Arbeit wurde von vielen Seiten bestätigt. Ohne auf Einzelheiten einzugehen, sind die Veröffentlichungen mit gleich-

lautendem Untersuchungsergebnis in Tabelle 1 zusammengestellt.

Autoren	Jahr	Literaturang.
Aird, Bentall, Roberts	1953	2
Holländer	1953	54
Schröder	1955	115
Koster, Sindrup, Seele	1955	71
Maltoni, Canali	1956	80
Jordal	1956	60
Buckwalter, Wohlwend, usw.	1956	23
Roberts	1956/57	109
Buckwalter, Wohlwend, usw.	1957	22
Mosbech	1958	92
Coroianu, Opreanu, Bratu	1958	34
Balestra, Mattioli	1958	8
Eisenberg, Greenberg, Yesner	1958	43
Khérumian, Moullec	1959	66
Sievers	1959	117
Socha	1960	119
Dick, Schneider, Brockmüller	1962	40

Tabelle 1: Übersicht über die Arbeiten von Autoren, die auf Grund ihrer Blutgruppenuntersuchungen bei Patienten mit Magenkarzinomen eine signifikante Bevorzugung der Blutgruppe A feststellten.

Buckwalter und Mitarb. (22, 23) bestätigten für die Vereinigten Staaten, Holländer (54) für die Schweiz, Koster

und Mitarb. (71) sowie Mosbech (92) für Dänemark, Schröder (115) für Deutschland, Maltoni (80), Balestra und Mitarb. (8) für Italien, Khérumian und Moullec (66) für Frankreich und endlich Coroianu und Mitarb. (34) für Rumänien.

Autoren	Jahr	Gesamtzahl der Pat.	Blutgruppen in %			
			A		0	
			Pat.	Ges.	Pat.	Ges.
Aird, Mitarb.	1953	3 632	45	39	44	48
Holländer	1953	704	53	45	36	41
Koster, Mitarb.	1955	413	51	44	34	40
Schröder	1955	293	49	43	30	36
Buckwalter, Mitarb.	1956	908	46	41	42	45
Balestra, Mitarb.	1958	810	52	39	39	41
Socha	1960	2 148	47	39	25	32

Tabelle 2 veranschaulicht die von den einzelnen Autoren angegebene prozentuale Verteilung der Blutgruppen A und 0 bei Magenkarzinom-Patienten im Vergleich zu Gesunden.

Negative Ergebnisse liegen nur in geringer Zahl vor (113, 114, 121, 131). Darunter ist lediglich Speiser's Untersuchungsserie (121) mit 1 146 Patienten ziemlich umfangreich. Die übrigen Autoren beziehen sich auf zahlenmäßig kleine Patientengruppen.

Zu der Frage, warum die A-Gruppe anscheinend bevorzugt erkrankt, vertritt Helmbold (49) folgende Theorie:
Das blutgruppenspezifische Antigen sei, wie neuere Unter-

suchungen ergeben hätten, in den von der Normalzelle abweichenden Proteinkomplex der Karzinomzelle eingebaut. Bei der Autoimmunisierung entstünden bei Trägern der Gruppe A Antikörper mit Anti-A oder -Teil-A-Spezifität. Durch vorzeitiges Abfangen der spezifischen Antikörper von Seiten des im ganzen Organismus verbreiteten A-Antigens werde einer der wesentlichen Abwehrmechanismen des Körpers blockiert. Das Mikrokarzinom könne sich weiterentwickeln, wenn nicht andere Vorgänge mit Erfolg eingriffen.
Im Falle der Blutgruppe 0 sei dagegen keine dem A-Antigen entsprechende Blutgruppensubstanz vorhanden, sodaß sich der Hemmungsmechanismus, nämlich die Neutralisation der zytotoxischen Antikörper, nicht auswirken könne.

Prokop (103) dachte dagegen an einen Einfluß der in der Nahrung enthaltenen blutgruppenspezifischen Substanzen, die durch wiederholte, an bestimmte Lokalisation gebundene Antigen-Antikörper-Reaktion (mit sessilen Antikörpern an den Grenzflächen des Magen-Darmtraktes) im Sinne der Virchow schen Reiztheorie karzinogen wirken könnten.

2. Untersuchungen über die Blutgruppenverteilung bei Malignomen anderer Lokalisation.

Nach Helmbold (49) ist die Bevorzugung der Blutgruppe A eine ganz allgemein für Krebs charakteristische Behauptung. Da für den beschriebenen Selektionsmechanismus das biologisch stärkste Antigen am wirksamsten sein muß, war es von Interesse, die Verhältnisse bei Patienten der Blutgruppe A_1 besonders zu prüfen.
Eine 1956 begonnene Sammelstatistik über Beziehungen zwischen weiblichem Genitalkarzinom und ABO- bzw. Rhesus-System wurde 1961 von Helmbold (50) analysiert. Die Serie

bestand aus 13 310 Patienten, war also sehr umfangreich. Der Autor stellte fest, daß Frauen der A-Gruppe, vor allem der A_1-Untergruppe signifikant häufiger erkrankten als Frauen aller anderen Gruppen des ABO-Systems.
1958 hatten Helmbold und Mitarb. (51) bereits die Bevorzugung der A-Gruppe beim Collumkarzinom mit hoher statistischer Signifikanz nachgewiesen. Diese Beobachtungen wurden von einigen Autoren (11, 12, 13, 73) bestätigt. Helmbold (50) berichtete außerdem, daß bei 8 000 Patientinnen keinerlei Korrelation der Erkrankung zum Rhesus-System ermittelt werden konnte.

Positiv im Sinne der oben erwähnten Theorie zu bewertende Arbeiten wurden noch von Speiser (123) und Schröder (115) für das Mammakarzinom veröffentlicht.
Im übrigen differieren die Ergebnisse der meisten Autoren. Aird und Mitarb. (3) berichteten über 4 613 Patienten mit Colon-, Rektum-, Bronchus- und Mammakarzinom, die im Vergleich zu Gesunden keinerlei ungewöhnliche ABO- bzw. Rhesusfaktor-Verteilung zeigten.
Übereinstimmend hiermit konnten auch andere Autoren (84, 132, 23, 96, 72), die Malignome verschiedener Lokalisation im Hinblick auf die Blutgruppenverteilung untersuchten, keinerlei Beziehung feststellen.

3. Ulcus ventriculi, Duodenalulcus und Blutgruppe 0.

1921 machten Buchanan und Higley (20) erstmalig auf einen Zusammenhang zwischen Blutgruppe 0 und Ulcera im Bereich des Magen-Darmkanals aufmerksam.
Erst eine 1954 von Aird und Mitarb. (3) veröffentlichte Arbeit fand in der Folgezeit das besondere Interesse vieler Autoren. Aus 3 011 Blutgruppenbestimmungen bei Patienten mit Ulcera im Bereich von Magen und Duodenum konnte

das englische Forscherteam den Schluß ziehen, daß Träger der O-Gruppe mit 35% mehr Wahrscheinlichkeit ein Ulcus entwickeln als solche einer jeden anderen Gruppe des ABO-Systems.
Ähnliche Ergebnisse erzielten bei umfangreichen statistischen Untersuchungen Koster und Mitarb. (71) sowie Sorensen (120) in Dänemark, Buckwalter und Mitarb. (24) in den USA, Heistö und Westlund (48, 134) in Norwegen.
Die Untersuchungsergebnisse der einzelnen Autoren sind in Tabelle 3 zusammengestellt.

Autoren	Jahr	Gesamtzahl der Pat.	Blutgruppen in %			
			O		A	
			Pat.	Ges.	Pat.	Ges.
Aird, Mitarb.	1954	3 011	55	47	34	41
Koster, Mitarb.	1955	1 047	48	40	39	44
Buckwalter, Mitarb.	1956	1 839	53	45	36	41
Heistö	1956	1 072	46	37	44	50
Sorensen	1957	606	51	41	36	43

Tabelle 3: Überblick über die von verschiedenen Autoren angegebene prozentuale Verteilung der Blutgruppen O und A bei Patienten mit Ulcera im Bereich von Magen und Duodenum, verglichen mit der Verteilung bei Gesunden.

Mit dem Versuch, diese Entdeckungen zu erklären, sind einige Theorien entstanden.
Helmbold (49) vermutete, daß der Mechanismus der Karzinom- und Ulcusentwicklung der gleiche sei, daß lediglich beim

Karzinom eine humorale, beim Ulcus eine lokale Immunreaktion stattfinde. Auch beim Ulcus sei die Gewebsschädigung mit einer Änderung des Antigenaufbaues unter Einbeziehung der Gruppensubstanzen im befallenen Bereich verbunden, wodurch eine lokale Sensibilisierung und hyperergische Entzündung ausgelöst werde. Im Falle A wirke die lokale Neutralisation der zytotoxischen Antikörper einer hyperergischen Entzündung entgegen, im Falle O sei dieser Hemmungsmechanismus dagegen nicht vorhanden, und die Entzündung mit nachfolgender Nekrose könne ungehindert ablaufen.

Clarke (26) erwog Beziehungen zur Säureproduktion des Magen-Darmkanals, die ja für die Krankheitsentstehung von Bedeutung ist. Er hielt es für möglich, daß letztere durch einen mit den ABO-Blutgruppen eng verbundenen genetischen Faktor kontrolliert werde.
Ergänzend hierzu beschrieben Koster und Mitarb. (71) die bevorzugte Neigung der A-Gruppe zu Anazidität bzw. der O-Gruppe zu Hyperazidität. Sie fanden, daß bei anaziden Magenkarzinom-Patienten die Gruppe A und bei hyperaziden Ulcuspatienten die Gruppe O signifikant im Vergleich zu Patienten mit entsprechenden Erkrankungen und normalen Säurewerten vermehrt war.

Bei den meisten statistischen Untersuchungen wurde später der Sitz der Läsion beachtet und zwischen Duodenalulcus und Ulcus ventriculi unterschieden.
Aus den Tabellen 4 und 5 ist zu ersehen, daß Gegenargumente für das Uberwiegen der Gruppe O beim Duodenalulcus nicht bekannt geworden sind, während Für und Wider einer Blutgruppenbeziehung beim Magenulcus annähernd gleich sind.

Ulcus ventriculi	Autoren	Jahr	Literaturang.
gehäuft bei Blutgruppe 0	Buckw., Mitarb.	1956	24
	Uetake, Mitarb.	1958	130
	Beasley	1960	10
	Buckw., Mitarb.	1961	21
Normal-verteilung	Clarke, Mitarb.	1955	28
	Jordal	1956	60
	Speiser	1956	121

Tabelle 4: Zusammenstellung der Arbeiten von Autoren, die eine Bevorzugung der 0-Gruppe bzw. eine normale Blutgruppenverteilung bei Patienten mit Ulcus ventriculi feststellten.

Duodenalulcus	Autoren	Jahr	Literaturang.
gehäuft bei Blutgruppe 0	Koster, Mitarb.	1955	71
	Clarke, Mitarb.	1955	28
	Speiser	1956	121
	Clarke, Mitarb.	1957	30
	Pell	1957	98
	Khérumian, Moullec	1959	66
	Socha	1960	119

Tabelle 5: Übersicht über Veröffentlichungen von Autoren, die das Duodenalulcus bei Patienten der Blutgruppe 0 bevorzugt fanden.

Untersuchungen von Clarke und Mitarb. (29) ergaben neue interessante Gesichtspunkte. Die Forscher wiesen nach, daß ein signifikant größerer Prozentsatz der Duodenalulcus-Patienten unter den Nichtausscheidern der ABH-Substanzen zu finden war. Nichtausscheider entwickelten mit um 45% größerer Wahrscheinlichkeit ein Duodenalulcus als Ausscheider.
Über ähnliche Ergebnisse berichteten Mc Connell und Sheppard (86), Ball (9), Newman und Mitarb. (94).

Aird (3) hatte bereits 1954 die Hypothese aufgestellt, daß der Mangel an einer schützenden Mucoidbarriere im Magen der Nichtausscheider die Entstehung eines Ulcus begünstigen könne.
Neuere Forschungen haben aber gezeigt, daß "Nonsecretors" von ABH-Antigen "Secretors" von Lewis-Antigen sind (91). Nur 8% der Bevölkerung scheiden weder ABH- noch Lewis-Antigen aus. Clarke (27) konnte jedoch nicht feststellen, daß die Ulcuspatienten nur in der letzteren Gruppe vertreten waren. Auch ein direkter Einfluß des Sekretor-Gens - die Ausscheidung der Gruppensubstanzen stellt ja ein erbliches Merkmal dar - wurde nicht wahrscheinlich gemacht. Der Antigen-Titer im Speichel war bei Patienten mit Ulcuserkrankung nicht niedriger als bei gesunden Vergleichspersonen.

Beobachtungen, die mit der Coombs-Technik gewonnen wurden, scheinen aussichtsreicher zu sein. Coombs und Mitarb. (33) haben mit einer geeigneten Technik bewiesen, daß die ABH-Substanzen nicht nur an die roten Blutkörperchen, sondern z. B. auch an Epithelzellen angelagert sind.
Die Untersuchungen von Duodenalzellen zeigten, daß Nichtausscheider der Blutgruppensubstanzen im Gegensatz zu Ausscheidern keine ABH-Antigene besitzen.

4. Die Blutgruppenverteilung bei Patienten mit Perniziosa und erworbenen hämolytischen Anämien.

Mosbech (93) hatte 1950 darauf aufmerksam gemacht, daß sich bei an Perniziöser Anämie Erkrankten bevorzugt ein Magenkarzinom entwickelte.
So schien es sinnvoll, Perniziosafälle auf eine Blutgruppenbeziehung hin zu untersuchen. Die Schwierigkeit einer Statistik bestand in dem seltenen Vorkommen dieser Krankheit.
Eine von Helmbold (49) 1959 veröffentlichte Sammelstatistik mit 1 498 Fällen zeigte ein signifikantes Überwiegen der Gruppe A. Die gleiche Beobachtung machte Buckwalter (23) bei 158 Kranken. Aird und Mitarb. (4), die ihr eigenes Untersuchungsmaterial durch die dänische Serie von Koster (71) vergrößerten, fanden bei insgesamt 1 225 Patienten ebenfalls die A-Gruppe bevorzugt, obwohl die fremde Serie die Signifikanz des Ergebnisses verminderte.

Eine Erklärung für diesen Zusammenhang hat man bisher nicht gefunden. Das Bild wurde außerdem verwirrt durch frühere Ergebnisse von Macleod (77), der die Blutgruppen B und AB bevorzugt fand. Seine Vergleichsgruppe bestand allerdings aus Patienten derselben Klinik, was nach Dick und Mitarb. (4) zu Ungenauigkeiten führt, wie später noch erläutert wird.

Für ätiologische Betrachtungen von besonderem Interesse war die Blutgruppenverteilung bei erworbenen hämolytischen Anämien, die Lucia und Hunt (56), Prokop (103), Clemens und Walsh (32) mit einem signifikant erhöhten Vorkommen der O-Gruppe charakterisieren. Prokop kommt auf Grund dieser Ergebnisse zu folgender Hypothese:
O-Träger, die, wie schon erwähnt, die größte Menge an H-Substanz besitzen, sollen durch das gleichzeitig ubiquitär

im Serum vorhandene Anti-H eine größere Chance haben, zu erkranken. Das inkomplette Anti-H brauche lediglich durch Immunisierung in seiner Temperaturamplitude gesteigert zu werden, um eine hämolytische Anämie zu bewirken.

5. Infektionskrankheiten im Hinblick auf ihre Beziehungen zu den ABO-Blutgruppen.

Der Gedanke, daß Isoantikörper die Abwehrlage des Organismus beeinflussen, bildete die Grundlage für interessante Untersuchungen, wie sie z. B. Kaiser-Meinhardt (61, 62) 1960/61 durchgeführt hat. Die Autorin ging davon aus, daß zahlreiche Bakterien in ihrem Antigenmosaik A-, B- oder H-Substanz tragen. (Eine Übersicht über die bisher auf blutgruppenspezifische Aktivität analysierten Bakterien findet sich in ihrer 1961 veröffentlichten Arbeit).
Durch künstliche Stimulation der Isoantikörper, die gegen A, B und H gerichtet sind, müßte, so nahm die Forscherin an, gegenüber bestimmten Infektionskrankheiten eine Resistenz zu erreichen sein, die therapeutisch zur Anwendung gebracht werden könnte.
206 Patienten der Blutgruppen A, B und O wurden mit Morgan-Witebsky-Substanz, einer Blutgruppen-A-Substanz, behandelt. Der Erfolg war, daß bei den an Otitis media, akuter Tonsillitis, Sinusitis und Laryngitis Erkrankten durchweg eine rasche Besserung eintrat, in einigen Fällen sogar eine ungewöhnlich schnelle Heilung erzielt wurde.

Auf den gleichen theoretischen Grundlagen aufbauend haben Pettenkofer und Mitarb. (99, 100) ihre Selektions-Theorie, die die heutige Verteilung der ABO-Blutgruppen zu erklären versucht, aufgestellt. Aus ihren Untersuchungen geht hervor, daß das Pockenvirus auf Grund seiner A-Aktivität bei B-

und O-Trägern, die Anti-A im Serum haben, einen milderen Krankheitsverlauf bewirkt als bei Personen der Gruppe A, woraus sich ein Selektionsnachteil für A ergibt.
Als Beweis hierfür werden die Ergebnisse aus Nachforschungen in Indien und Pakistan (101) angeführt, wo man Personen nach überstandener Pockenkrankheit auf Blutgruppenzugehörigkeit, Typ und Anzahl der Narben untersuchte. O-Personen waren mit statistischer Signifikanz mehr gefeit.

Die Studien anläßlich einer Flexner-Ruhrepidemie 1962 in Deutschland ergaben keine Bevorzugung irgendeiner Gruppe des ABO-Systems (64). Nachdem Springer und Mitarb. (125) jedoch bei fünf verschiedenen Stämmen von Shigella flexneri keine blutgruppenspezifischen Substanzen nachweisen konnten, wird dieses Ergebnis verständlich.

Im übrigen gibt es nur wenig Veröffentlichungen über die Blutgruppenverteilung bei Infektionskrankheiten. Eine Beziehung zu den ABO-Gruppen wurde bisher für folgende Erkrankungen beobachtet:
Lues (47, 69), Bronchopneumonie (128), rheumatische Affektionen (31, 65), Poliomyelitis (7, 15), Säuglingsdyspepsien (67), akute Hepatitis (137), Adenovirusinfektionen (87).
Interessant ist in diesem Zusammenhang, daß auch bei Viren Substanzen mit Blutgruppenspezifität nachgewiesen werden konnten (57).

6. Einzelarbeiten.

Fast alle Arten von Krankheiten wurden im Hinblick auf die Verteilung der ABO-Blutgruppen bzw. des Rhesusfaktors analysiert, häufig natürlich ohne Erfolg.
Maxwell (83) untersuchte Patienten mit essentieller Hyper-

tonie, indem er an die erbliche Komponente des Krankheitsbildes dachte. Übereinstimmend mit Pell und Mitarb. (98) fand er jedoch keinerlei Korrelation.
1954 berichteten Pike und Dickins (102) über eine bemerkenswerte Häufung der O-Gruppe bei Patientinnen mit Schwangerschaftstoxikosen. Sie dachten ursächlich an die Möglichkeit einer Antigen-Antikörper-Reaktion bei heterospezifischer Gravidität, die bei O-Müttern häufiger ist und mit 32% gegenüber 6% bei A-Müttern angegeben wird. Bei Anwendung strengerer Richtlinien in der Patientenauswahl mußten sie zwei Jahre später ihr früheres Ergebnis widerrufen (41). Sie schlossen sich damit der Feststellung von Pearson und Pinker (97) an, die keinen Zusammenhang sahen.

Bei 456 an Leukämie erkrankten Personen war nach Buckwalter (23) die Blutgruppenverteilung normal. Macmahou und Folusiak (78) glaubten, eine O-Verminderung festgestellt zu haben. Die kritische Analyse des Ergebnisses brachte jedoch folgende Erklärung: unter den Juden Brocklyns war die Gruppe O sowohl bei Blutspendern als auch bei Patienten seltener. Die Leukämie trat indessen unter dem jüdischen Anteil der Bevölkerung doppelt so häufig auf wie unter dem nichtjüdischen.

Die Blutgruppenverteilung bei Patienten mit Leberzirrhosen soll nach Mello und Mitarb. (88) sowie Wewalka (135) signifikant zugunsten der Gruppe A verschoben sein. Wewalka betonte, daß eine solch starke Verschiebung, wie sie in seiner Wiener Serie für A festzustellen sei, in Mitteleuropa ungewöhnlich ist.

Nach Untersuchungen aus den dreißiger Jahren ist eine Beziehung zwischen ABO-Verteilung und Geisteskrankheiten abgelehnt worden (14, 18, 110, 129). Eine neuere Untersuchungsserie von Kjaersgaard (68) aus Skandinavien verzeichnet ebenfalls keinerlei signifikante Abweichung.

Blutgruppen und Erbkrankheiten.

Der Uberblick über die zahlreichen positiven Untersuchungsergebnisse vermittelt den Eindruck, daß Blutgruppenkonstellation und Krankheit doch irgendetwas miteinander zu tun haben. Wenn die Zusammenhänge auch in vielen Fällen als sehr konstruiert erscheinen, ist man dennoch geneigt, indirekte Beziehungen in Betracht zu ziehen. So hat z. B. die Idee, daß Blutgruppenantigene die Abwehrkraft des Organismus durch Antigengemeinschaften mit dem infizierenden Agens beeinflussen, einiges für sich. Es mag dabei von Bedeutung sein, daß bei verschiedenen Menschen feine, genetisch bedingte Unterschiede im Kohlenhydrat- und Aminosäureanteil dieser Substanzen bestehen.

Die Annahme direkter Beziehungen zwischen Blutgruppen und Krankheit ist sicherlich falsch, denn es sind keine Krankheiten bekannt, die nur Träger bestimmter Blutgruppen befallen.
Eine Ausnahme bilden gewisse Erbkrankheiten, bei denen anläßlich intensiver Studien in jüngerer Zeit primär genetische Zusammenhänge nachgewiesen werden konnten und zwar insofern, als Gen-Koppelungen zwischen Blutgruppen- und Krankheitsanlage zu existieren scheinen.

Gen-Koppelungen.

Lawler und Mitarb. (25, 46) beschäftigten sich 1953/54 mit der erblichen Elliptozytose. Sie fanden innerhalb von zwei Familien, in denen die erkrankten Personen auf verschiedene Blutgruppen- und Blutfaktorenmerkmale hin untersucht wur-

den, zunächst keinen Anhalt für eine Koppelung zwischen Elliptozytose-Gen und irgendeinem Gen der Blutgruppensysteme. Noch im gleichen Jahr wurde eine dritte große Familie untersucht, in der sechs Mitglieder die Blutkörperchenabnormität aufwiesen, zwölf dagegen gesund waren. Die Autoren stellten fest, daß in dieser Familie die für die Erythrozytenanomalie und den Rhesusfaktor verantwortlichen Gene auf demselben Chromosom lokalisiert waren.
1955 verwiesen Renwick und Lawler (108) auf eine genetische Koppelung zwischen den ABO-Blutgruppen und der erblichen Onychoosteodysplasie.
Hösli und Mitarb. (52) betrachteten die erbliche Lidptose als vermutlich gekoppelt mit dem MNS-System, während Mohr (90) die Anlage für grauen Star mit der P-Eigenschaft in Verbindung brachte.

Nachforschungen innerhalb schwedischer Familien ergaben für die dominant vererbliche Osteogenesis imperfecta keinerlei Beziehung zur Blutgruppenformel (118). Auch angeborene hämolytische Anämien zeigten hinsichtlich Rhesusfaktor- und ABO-Verteilung keine Abweichung von der Norm (56).

1962 wurden von Adam und Mitarb. (1) Untersuchungen über Koppelungen zwischen dem dominant vererbten Glukose-6-phosphat-Dehydrogenase-Mangel (Fabismus) und der Xg-Eigenschaft durchgeführt. Nach Mitteilung der Autoren sollen die Gene für Xg und den Enzymdefekt nicht in sehr enger Nachbarschaft lokalisiert sein, aber in einem einschätzbaren, noch genauer zu bestimmenden Abstand.
Die Anlage des Xg-Merkmals, das von Mann und Mitarb. (81) entdeckt wurde, ist im Gegensatz zu allen anderen Blutgruppen, deren Gene auf Autosomen liegen, mit dem X-Chromosom verknüpft. Eine Beziehung zu anderen x-chromosomalen Erkrankungen, wie sie z. B. die Rot-Grün-Blindheit darstellt, konnte nicht nachgewiesen werden. Nach O'Brien und Mitarb.

(19) liegt Xg außerhalb der Reichweite des Gens für die Rot-Grün-Blindheit.

Untersuchungsergebnisse über Zusammenhänge zwischen ABO-Blutgruppen, Rhesus-Faktor D und Diabetes mellitus.

Seit 1955 wurden sechs verschiedene Untersuchungsserien im Hinblick auf eine mögliche Beziehung des Diabetes mellitus zu ABO-Blutgruppen und Rhesus-Faktor D veröffentlicht.
Die erste Arbeit mit positivem Ergebnis stammt von englischen Autoren. Mc Connell und Mitarb. (85) untersuchten 1956 1 333 Diabetiker aus zwei verschiedenen Distriktkliniken in Liverpool und Oxford. Die Gesamtserie der Patienten wurde nach geographischen Gesichtspunkten in drei Gruppen aufgegliedert, um den regionalen Unterschieden der normalen ABO-Verteilung Rechnung zu tragen und geeignete Serien zum Vergleich zu finden.
Außerdem wurden die Fälle nach Geschlecht, Alter bei Krankheitsbeginn, Notwendigkeit der Insulintherapie und familiärer Disposition aufgeschlüsselt. Familiäre Disposition ist hier auf anamnestisch angegebene Erkrankungsfälle unter den nächsten Blutsverwandten beschränkt.

Die Auswertung der Ergebnisse mittels der bekannten x^2-Methode ergab eine signifikante Bevorzugung der Blutgruppe A unter den männlichen Diabetikern, während im weiblichen Anteil der Serie ein solcher Zusammenhang nicht bestand. Dieses Resultat war in allen drei Regionen übereinstimmend nachweisbar und besonders bei jüngeren Männern, deren Erkrankungsbeginn vor dem 30. Lebensjahr lag, auffallend. Der Zeitpunkt des Diabetesbeginns spielte jedoch keine entschei-

dende Rolle. Eine genauere statistische Analyse zeigte, daß die Gruppe A sowohl in Fällen eines frühen als auch in solchen eines späten Krankheitsbeginns überwog, allerdings mit etwas höherem Signifikanzwert innerhalb der jüngeren Gruppe.
Die Notwendigkeit der Insulinbehandlung war ohne Bedeutung. Der Vergleich von männlichen Patienten mit und ohne Insulintherapie untereinander zeigte keinerlei Differenz . Lediglich die erwartete Abweichung für A gegenüber der Normalverteilung fiel auf.
Bei Aufgliederung nach familiärer Disposition war dagegen die Bevorzugung der Blutgruppe A unter den männlichen Patienten, die anamnestisch eine nahe Verwandte als erkrankt angegeben hatten, größer als erwartet. Der Unterschied gegenüber den Erkrankten ohne familiäre Belastung erreichte statistische Signifikanz.
Innerhalb der weiblichen Serie brachte die entsprechende Aufgliederung nach Erkrankungsbeginn, Notwendigkeit der Insulintherapie und familiärer Belastung keine neuen Gesichtspunkte, d. h. keine auffälligen Abweichungen für A.
Die Frage nach einer Beziehung des Rhesus-Faktors D zum Diabetes mellitus wurde von den Autoren verneint. Faktorenbestimmungen bei 500 Patienten der Oxford-Serie ergaben eine normale prozentuale Verteilung.
Hinsichtlich des MN-Systems konnten ebenfalls keine Besonderheiten beobachtet werden.

1955 hatten Craig und Wang (36) eine ähnliche Untersuchungsserie, die aus 817 Patienten der Viktoria-Klinik in Glasgow bestand, veröffentlicht. Die Autoren fanden weder unter 276 männlichen noch unter 541 weiblichen Diabetikern eine Bevorzugung der A-Gruppe.
Auf Grund dieser unterschiedlichen Ergebnisse stellten Mc Connell und Mitarb. (85) die Hypothese auf, daß das Uberwiegen der Blutgruppe A bei den männlichen Diabetikern nur für

einen bestimmten Typ von Diabetes, der sich genetisch von anderen Formen unterscheide und noch genauer definiert werden müsse, charakteristisch sei, jedoch nicht für die Krankheit im allgemeinen. Sie empfahlen weitere Untersuchungen zur Aufklärung des Problems.

Nach Veröffentlichung dieser beiden britischen Serien folgte 1957 eine Arbeit von Zeytinoglu (136), der seine auf 432 Krankheitsfällen beruhenden Ergebnisse mitteilte.
Danach war die Verteilung der ABO-Blutgruppen und des Rhesus-Faktors D im Vergleich zu 23 790 gesunden Personen normal.
Eine Aufgliederung der Gesamtserie nach Geschlecht liegt nicht vor. Der Autor machte dagegen darauf aufmerksam, daß 39 der 432 Diabetiker ein Kimmelstiel-Wilson-Syndrom entwickelten. Bei 31 der 39 Patienten wurde die Blutgruppe A festgestellt, was einem prozentualen Wert von 79,4% entsprach.
Die Auswahl der Fälle erfolgte nach strengen Richtlinien. Erkrankungsdauer, Vorhandensein diabetischer Retinopathie, Nephropathie und sekundärer Hypertonie bildeten die Grundlage der Diagnosestellung.
Das Überwiegen der Blutgruppe A war statistisch signifikant.

Speiser (123) stellte 1958 bei allerdings nur 239 Diabetikern eine erhöhte Zahl Patienten der Gruppe B fest.

Weitere Untersuchungen wurden von Mähr (79) durchgeführt, dessen 1 300 Diabetiker umfassendes Kollektiv, darunter 500 Männer und 800 Frauen, wie das von Speiser ebenfalls aus Wien und den umliegenden Randgemeinden stammt.
Die zum Vergleich bestimmten Serien wurden besonderer Sorgfalt unter-zogen. Der Autor verglich die Blutgruppenverteilung der Diabetiker einmal mit derjenigen einer Gruppe von Blutspendern, die in der Zeitspanne, während die Versuche liefen, beim Roten Kreuz Blut spendeten, zum andern mit einer

früher beobachtete Verteilung, die sich auf eine nicht gerichtete Auswahl von Personen bezog.
Bei der statistischen Auswertung war für die Gesamtheit der Diabetiker keinerlei Abweichung im ABO- oder Rhesus-System gegenüber Gesunden festzustellen. Die Blutgruppe A entsprach mit 44,3%, die Gruppe B mit 15,5% der durchschnittlichen prozentualen Verteilung von 43,1% bzw. 14,3%. Es konnte auch bei Aufteilung der Gesamtserie nach Geschlecht keinerlei Zusammenhang beobachtet werden.
Der Autor diskutiert auf Grund der positiven Ergebnisse seiner Voruntersucher die Bedeutung eines eventuellen Zusammenhanges. Er erwägt, ob nicht das Resultat von Zeytinoglu (136) als Hinweis im Sinne des besonders von ophthalmologischer Seite geforderten Anlagefaktors der diabetischen Retinopathie aufzufassen sei. Danach wären die gefürchteten Komplikationen der diabetischen Angiopathie auch durch genaue Kontrolle des Kohlenhydrat-Stoffwechsels nicht abzuwenden, weil sie schicksals-, d. h. genbedingt ihren Weg nähmen.

1960 berichteten Andersen und Mitarb. (7) in Dänemark über eine weitere Untersuchungsreihe. Diese kann mit der 1956 von Mc Connell und Mitarb. (85) veröffentlichten Serie verglichen werden, da sie entsprechend aufgegliedert ist und zwar nach Geschlecht, Alter bei Diabetesbeginn und familiärer Disposition. Die Notwendigkeit der Insulintherapie blieb unberücksichtigt.
Untersucht wurden 992 Diabetiker, darunter 509 Männer und 483 Frauen, die in dem Zeitraum von 1956-58 am Hvidøre-Hospital in Kopenhagen zur Beobachtung kamen. Eine relativ große Anzahl der Kranken war bei Diabetesbeginn noch nicht 30 Jahre alt.
Als Vergleichsmaterial standen für die Verteilung der ABO-Blutgruppen sechs verschiedene, jedoch gering differierende Serien aus ganz Dänemark und speziell aus dem Raum Kopen-

hagen zur Verfügung.
Die statistische Auswertung ergab, im Widerspruch zu Mc Connels Beobachtung, ein signifikantes Uberwiegen der Blutgruppe 0 bei den männlichen Patienten. Bei den Diabetikerinnen war die Abweichung unbedeutend.

Autoren	Männl. Diab.				Weibl. Diab.			
	Blutgruppen in %							
	A		0		A		0	
	Pat.	Ges.	Pat.	Ges.	Pat.	Ges.	Pat.	Ges
Mc Connell, Mitarb., 1956	49,2	42,0	40,3	46,1	42,2	42,0	45,2	46,
Andersen, Mitarb., 1960	39,9	44,6	48,3	41,4	41,0	43,5	44,9	41,

Tabelle 6 zeigt die unterschiedlichen Ergebnisse der englischen und dänischen Autoren und zwar lediglich im Hinblick auf die prozentuale Verteilung der Blutgruppen A und 0 bei männlichen und weiblichen Diabetikern im Vergleich zu Gesunden.

Von Andersen und Lauritzen (7), den dänischen Autoren, wurde der Zeitpunkt des Krankheitsbeginns als wichtig hervorgehoben. Die Bevorzugung der Gruppe 0 unter den männlichen Diabetikern erwies sich als besonders eindeutig in Fällen, in denen der Diabetesbeginn zeitlich unterhalb einer Altersgrenze von 30 Jahren lag. Die geringe Differenz der weiblichen Diabetiker-Serie für 0 von der Normalverteilung wurde auf einen kleineren Anteil der Früherkrankten in dieser Gruppe zurückgeführt.
Wiederum im Gegensatz zu den englischen Autoren konnte bei

Aufgliederung der Gesamtserie nach familiärer Disposition eine von diesem Gesichtspunkt abhängige Verschiebung im ABO-System weder für männliche noch für weibliche Patienten festgestellt werden. Etwa die Hälfte der Diabetiker war familiär vorbelastet, d. h., eine nahe Verwandte wurde als erkrankt angegeben.
Übereinstimmend mit den Voruntersuchern konnten für das Rhesus-System keinerlei Unregelmäßigkeiten in der Verteilung des Faktors D bei Kranken und Gesunden beobachtet werden.

Wenn man die Ergebnisse der Untersuchungsreihen zusammenfassend betrachtet, ergibt sich, abgesehen von den negativen Mitteilungen der Autoren Craig und Wang (36) sowie Mähr (79), folgendes Bild:
Zeytinoglu (136) fand in 39 Fällen diabetischer Glomerulosklerose die Blutgruppe A bevorzugt. Speiser (123) beobachtete ein Überwiegen der B-Gruppe, ebenfalls an einem kleinen Patientenkreis. Die beiden umfangreichen Serien aus England und Dänemark, der Aufgliederung nach ähnlich und miteinander vergleichbar, widersprechen sich in ihren Ergebnissen.
Mc Connell (85) gab eine Bevorzugung der Gruppe A an, Andersen (7) ein Abweichen zugunsten der 0-Gruppe. Übereinstimmend war dagegen die Feststellung, daß nur die männlichen Serien Differenzen von statistischer Signifikanz aufwiesen.

Von diesen widersprüchlichen Beobachtungen der englischen und dänischen Autoren ausgehend dürfte es von Interesse sein, eine weitere Untersuchungsserie unter vergleichbaren Bedingungen aus deutschem Raum zusammenzustellen.

Eigene Untersuchungen über Beziehungen des Diabetes mellitus zu ABO-System und Rhesus-Faktor D.

In der vorliegenden Arbeit soll die Verteilung der ABO-Blutgruppen und des Rhesus-Faktors D innerhalb einer Serie von 671 Diabetikern bestimmt und mit der Normalverteilung verglichen werden.

1. Untersuchungsmaterial.

a) Diabetiker-Serie.

Das Krankengut, eine Serie von 316 männlichen und 355 weiblichen Diabetikern, stammt aus dem Raum München. Es handelt sich dabei um Patienten, die in den Jahren 1958-61 in drei großen Kliniken Münchens teils unter stationärer Beobachtung, teils unter regelmäßig ambulanter Kontrolle standen.

In 500 unausgewählten Fällen, darunter je die Hälfte männlichen bzw. weiblichen Geschlechts, wurden Anamnesen ausgewertet und zwar im Hinblick auf Alter, Zeitpunkt der Erkrankung, Notwendigkeit der Insulintherapie und familiäre Disposition. Die Ergebnisse sind in den Tabellen 7 und 8 zusammengestellt.

Alter in Jahren	Anzahl der Patienten	
	Männer	Frauen
unter 50	50	27
über 50	200	223
Gesamtzahl	250	250

Tabelle 7 zeigt die Auswertung hinsichtlich des Alters der Patienten. Der Hauptanteil der männlichen und weiblichen Diabetiker ist über 50 Jahre alt.

Abb. 1 (Anhang) veranschaulicht detailliert die zahlenmäßige Verteilung der Diabetiker auf die verschiedenen Altersstufen, und zwar nach Geschlecht getrennt. Danach sind Männer und Frauen zwischen dem 60. und 70. Lebensjahr in der Mehrzahl vertreten.

Die Auswertung nach dem Zeitpunkt der Erkrankung wurde, den Arbeiten der englischen und dänischen Autoren entsprechend, für eine Altersgrenze von 30 Jahren festgelegt.

	von 500 Diabetikern		
	Erkrankungsbeginn vor dem 30. Lebensjahr	Notwendigkeit der Insulintherapie	Familiäre Disposition
Männer	26	96	66
Frauen	19	86	88
amtzahl	45	182	154

Tabelle 8: Nur 45 von 500 Diabetikern sind vor dem 30. Lebensjahr erkrankt, darunter 26 Männer und

19 Frauen. Insulinbehandlung war in 182 von 500 Fällen notwendig. 145 der 500 Patienten gaben eine familiäre Disposition an, d. h., daß eine nahe Verwandte erkrankt war.

b) Vergleichsserien gesunder Personen.

Die Frage nach einer geeigneten Bevölkerungsgruppe, deren ABO-Verteilung zum Vergleich mit derjenigen der Diabetiker herangezogen werden kann, ist schwierig.
Streuungen durch geographische Verschiebung der ABO-Blutgruppen, durch Heterogenität der Bevölkerung sowie die Gefahr systematischer Auslese bei Heranziehung von Blutspendern bzw. Krankenhauspatienten bedeuten für die statistische Auswertung zu Vergleichszwecken Fehlerquellen, die nie ganz auszuschließen sind.
Dick und Mitarb. (40) haben in einer 1962 erschienenen Arbeit darauf aufmerksam gemacht, daß allgemein unter den Patienten der Chirurg. Universitätsklinik in Tübingen die Blutgruppe A_1 im Gegensatz zu A_2 und 0 dominierte, daß also eine aus Krankenhauspatienten bestehende Vergleichsserie im Hinblick auf die ABO-Verteilung keineswegs repräsentativ für die Allgemeinbevölkerung, d. h. für die Normalverteilung ist.

In der vorliegenden Arbeit wurden 3 776 ABO-Blutgruppenbestimmungen beiderlei Geschlechts ausgewertet, die im Zusammenhang mit Vaterschaftsgutachten in den Jahren 1954-61 zur Beobachtung kamen. Die damit gewonnene Vergleichsserie entstammt räumlich etwa dem gleichen Areal wie das Patientengut und besteht aus 1 550 weiblichen und 2 226 männlichen Personen.
Die prozentuale ABO-Verteilung innerhalb der Gesamtserie wurde mit den von Rasch (106) 1960 veröffentlichten Werten

verglichen (Tabelle 9). Der Autor registrierte die Gruppenzugehörigkeit von 100 000 Blutspendern aus dem Raum Oberbayern unter Einschluß von München und konnte seinerseits eine gute Übereinstimmung mit dem Untersuchungsergebnis von Schwarzfischer (116) feststellen, der 1959 Blutgruppenbestimmungen aus gerichtlichen Gutachten ausgewertet hatte.

Blutgruppen	ABO-Verteilung nach Rasch		Eigene Vergleichsserie	
	Zahl	%	Zahl	%
A	41 889	41,9	1 550	41,1
O	42 836	42,8	1 591	42,1
B	11 043	11,0	455	12,0
AB	4 232	4,2	180	4,8
Gesamtzahl	100 000		3 776	

Tabelle 9: Von Rasch angegebene Absolut- und Prozentzahlen für die ABO-Blutgruppenverteilung Oberbayerns. Vergleich mit den eigenen Auswertungsergebnissen.

Blutgruppen	Männl. Vergleichspersonen		Weibl. Vergleichspersonen	
	Zahl	%	Zahl	%
A	921	41,4	629	40,6
O	940	42,2	651	42,0
B	267	12,0	188	12,1
AB	98	4,4	82	5,3
Gesamtzahl	2 226		1 550	

Tabelle 10: Bei Aufgliederung der eigenen Vergleichsserie nach Geschlecht ergeben sich geringe Differenzen zwischen den prozentualen ABO-Werten der Männer und Frauen.

Aus Tabelle 9 geht hervor, daß die Prozentzahlen beider Untersuchungsreihen nur gering differieren, obwohl die hier vorliegende Serie gegenüber der von Rasch zusammengestellten zahlenmäßig sehr klein ist. Nach diesem befriedigenden Vergleich kann sie jedoch als allgemein gültig betrachtet werden.

Das Vergleichsmaterial hinsichtlich der Verteilung des Rhesus-Faktors D bei Diabetikern besteht aus 3 838 Faktorenbestimmungen, die ebenfalls aus Vaterschaftsgutachten stammen. Die Ergebnisse sind in Tabelle 11 zusammengestellt.

Blutgruppen	Gesamt-vergleichsserie		Männl. Vergleichspersonen		Weibl. Vergleichspersonen	
	Zahl	%	Zahl	%	Zahl	%
Rh-positiv	3 185	83,0	1 887	83,2	1 298	82,7
Rh-negativ	653	17,0	382	16,8	271	17,3
Gesamtzahl	3 838		2 269		1 569	

Tabelle 11 zeigt die absolute und prozentuale Häufigkeit des Rhesus-Faktors D (Rh-positiv) bzw. der Rh-negativen Eigenschaft innerhalb einer Gruppe von insgesamt 3 838 Personen. Die Gesamtserie ist außerdem nach Geschlecht aufgeteilt, wobei die Prozentzahlen der Männer und Frauen gering differieren.

2. Methodik der Blutgruppenbestimmung.

ABO-Blutgruppen.

Es wurden sowohl die Gruppeneigenschaften der Erythrozyten als auch die Isoagglutinine im Serum jeder Blutprobe getestet, d. h. die Gegenkontrolle durch Prüfung der Serumeigenschaften durchgeführt.
Die verwendeten Seren waren Immun-Testseren des Asid-Institutes, die den staatlichen Prüfungsvorschriften entsprechend Mindesttiter von 1:64 aufwiesen und zwar

A-Serum, Titer: Anti-B 1:512,
B-Serum, Titer: Anti-A_1 1:256, Anti-A_2 1:128,
O-Serum, Titer: Anti-A_1 1:128, Anti-A_2 1: 64,
Anti-B 1:128.

Bestimmung der Blutkörpercheneigenschaft: Auf einem Porzellan-Objektträger mit Hohlschliff wurde jeweils ein Tropfen der ABO-Testseren mit einem Tropfen Patientenblutkörperchen-Suspension (Konzentration von 3-5% in physiologischer Kochsalzlösung) gut vermischt und etwa 5-10 Minuten später das Ergebnis bei Zimmertemperatur unter vorsichtiger Schaukelbewegung makroskopisch abgelesen.

Bestimmung der Serumagglutinine: Die Gegenkontrolle der Serumeigenschaft erfolgte mit 3-5%igen Suspensionen roter Blutkörperchen bekannter Spezifität (A_1, A_2, B).
Auf einem Objektträger wurden zwei Tropfen des Patientenserums aufgetragen und jeder davon mit A- bzw. B-Testblutkörperchenaufschwemmung vermischt. Ablesung des Ergebnisses ebenfalls nach 5-10 Minuten.

Rhesus-Faktor D.

Die Bestimmung des Rhesus-Faktors D erfolgte mit staatlich geprüften Anti-D-Seren des Biotest-Serum-Institutes und zwar folgendermaßen:
Auf einem Objektträger wurden zwei Tropfen des Probandenblutes mit einem Tropfen Anti-D-Serum gut vermischt, in Ellipsenform ausgestrichen und anschließend auf die bereits vorgewärmte Glasplatte der Rh-Schaukel gelegt. (Maximale Reaktionstemperatur bei etwa 37°). Ablesung der eventuellen Agglutination unter Schaukelbewegungen innerhalb von zwei Minuten. Bei negativem Ausfall wurde die Bestimmung nochmals mit Erythrozyten-Sediment aus dem inzwischen zentrifugierten Reagenzglas wiederholt.

3. Ergebnisse, statistische Auswertung mit dem x^2- Test.

Bei der Auswertung der Ergebnisse soll berücksichtigt werden, daß die Vergleichsserien (Normalverteilung) sowohl hinsichtlich der ABO-Verteilung als auch der des Rhesus-Faktors D geringe Differenzen zwischen männlichen und weiblichen Personen aufweisen. Es werden also bei Aufgliederung der Diabetiker-Gesamtserie nach Geschlecht die männlichen Patienten jeweils gesunden Männern, die weiblichen Patienten gesunden Frauen gegenübergestellt.

a) Beziehungen zum ABO-System.

Der zunächst interessierende Vergleich der ABO-Verteilung innerhalb der Gesamtserien der Diabetiker und Gesunden ist aus Tabelle 12 zu ersehen. Danach überwiegt die Blutgruppe A bei den Patienten mit 44,9% gegenüber 41,1% bei gesunden

Vergleichspersonen, die O-Gruppe mit 38,2% gegenüber 42,1% entsprechend vermindert. B und AB differieren kaum.

Blutgruppen	Diabetiker		Gesunde	
	Zahl	%	Zahl	%
A	302	44,9	1 550	41,1
O	256	38,2	1 591	42,1
B	83	12,4	455	12,0
AB	30	4,5	180	4,8
Gesamtzahl	671		3 776	

Tabelle 12: Es sind sowohl die absoluten als auch die prozentualen Werte für die ABO-Verteilung bei Diabetikern und Gesunden angegeben.

Bei Aufgliederung der Gesamtserie nach Geschlecht werden die erwähnten Differenzen bei den Frauen größer, bei den Männern dagegen kleiner.

lutgruppen	Männer				Frauen			
	Diab.		Ges.		Diab.		Ges.	
	Zahl	%	Zahl	%	Zahl	%	Zahl	%
A	136	43,1	921	41,4	166	46,7	629	40,6
O	124	39,2	940	42,2	132	37,2	651	42,0
B	43	13,6	267	12,0	40	11,3	188	12,1
AB	13	4,1	98	4,4	17	4,8	82	5,3
Gesamtzahl	316		2 226		355		1 550	

Tabelle 13: Absolut- und Prozentzahlen der ABO-Verteilung bei männlichen und weiblichen Diabetikern im Vergleich zu Gesunden.

Tabelle 13 zeigt, daß die Bevorzugung der A-Gruppe innerhalb der weiblichen Diabetiker-Serie mit 46,7% gegenüber 40,6% eindeutiger ist als innerhalb der männlichen, die nur eine geringe Differenz von 43,1% gegenüber 41,4% aufweist. Die Verschiebung zugunsten der Blutgruppe A geht in beiden Serien mit einer entsprechenden Verminderung der O-Gruppe einher, sodaß sich die Werte für B und AB bei Patienten und Gesunden kaum unterscheiden.

In Abb. 2 und 3 (Anhang) sind die Ergebnisse der Tabellen 12 und 13 zur besseren Übersicht graphisch dargestellt, wobei die prozentuale ABO-Verteilung der Erkrankten jeweils der Normalverteilung gegenübergestellt wird, entsprechend Tabelle 12 für die Gesamtserie (Abb. 2) und entsprechend Tabelle 13 für Männer und Frauen getrennt (Abb. 3).

Die statistische Auswertung zur Beantwortung der Frage, ob die oben erwähnten Differenzen signifikant sind, wurde mit dem bekannten x^2- Test durchgeführt.
Nach E. Weber, "Grundriß der biologischen Statistik", betragen die x^2- Werte bei Berücksichtigung von drei Freiheitsgraden für eine einseitige statistische Sicherheit von

95%.....x^2 > 7,815
99% ..... x^2 > 11,345
99,9% ..... x^2 > 16,268 .

Als Ergebnis für die in Tabelle 12 angegebenen Zahlen wurde eine durchschnittliche Abweichung x^2= 4,580 von der Normalverteilung errechnet. Dieser Wert liegt wesentlich unter der 95%-Grenze und damit unter dem geforderten Signifikanzniveau, das für solche Untersuchungen eine Irrtumswahrscheinlichkeit von 5% nicht übersteigen soll. Eine Abweichung ist also nicht anzunehmen, d. h., daß bei der Gesamtheit der Diabetiker eine signifikant differente ABO-Verteilung im Vergleich zu Gesunden nicht vorliegt.

Blutgruppen	Anzahl der Fälle			
	Familiäre Disp.		Ohne familiäre Disp.	
	Männer	Frauen	Männer	Frauen
A	27	34	80	75
0	25	30	74	61
B	11	14	23	19
AB	4	5	9	9
Gesamtzahl	67	83	186	164
	150		350	

Tabelle 15: ABO-Verteilung bei 500 Diabetikern. Aufgliederung der Gesamtserie, für Männer und Frauen getrennt, nach familiärer Disposition.

Aus den oben schon erwähnten Gründen sind auch in Tabelle 15 lediglich die Absolutzahlen angegeben. Diese sind in Abb. 5 (Anhang) entsprechend Abb. 4 wiederum als Prozentanteile von Halbkreisen graphisch dargestellt. Der danach angestellte Vergleich läßt keine auffälligen Abweichungen vermuten.
Die aus Tabelle 15 berechneten x^2- Werte zeigen weder bei den Männern (x^2= 1,138) noch bei den Frauen (x^2= 1,644) signifikante Differenzen, d. h., daß hinsichtlich der ABO-Blutgruppenverteilung zwischen Diabetikern mit und ohne familiäre Belastung keine Unterschiede bestehen, weder bei Männern, noch bei Frauen.
Ein Vergleich mit Gesunden ergibt keine neuen Gesichtspunkte, da x^2 für männliche Diabetiker mit familiärer Disposition gegenüber gesunden Vergleichspersonen bei 1,831 liegt, der entsprechende Wert für weibliche Diabetiker bei 2,698. Das Signifikanzniveau wird in beiden Fällen nicht erreicht. Die familiär vorbelasteten Patienten unterscheiden sich in ihrer ABO-Verteilung auch nicht von Gesunden.

b) Beziehungen zum Rhesus-Faktor D.

Tabelle 16 zeigt die Auswertungsergebnisse hinsichtlich der Häufigkeit des Rhesus-Faktors D bei 671 Diabetikern und 3 838 gesunden Personen.

Blutgruppen	Diabetiker		Gesunde	
	Zahl	%	Zahl	%
Rh-positiv	565	84,2	3 185	83,0
Rh-negativ	106	15,8	653	17,0
Gesamtzahl	671		3 838	

Tabelle 16: Absolute und prozentuale Verteilung des Rhesus-Faktors D (Rh-positiv) bzw. der Rh-negativen Eigenschaft bei Diabetikern und Gesunden.

Übereinstimmend mit den Voruntersuchern sind bei den Patienten keine von der Norm abweichenden Werte festzustellen. Der Rhesus-Faktor D entspricht mit einer Häufigkeit von 84,2% bei Erkrankten gegenüber 83,0% bei gesunden Vergleichspersonen der normalen prozentualen Verteilung.

Die Aufgliederung der Gesamtserie nach Geschlecht bestätigt dieses negative Ergebnis sowohl für den männlichen als auch für den weiblichen Anteil der Serie.

tgruppen	Männer				Frauen			
	Diab.		Ges.		Diab.		Ges.	
	Zahl	%	Zahl	%	Zahl	%	Zahl	%
-positiv	264	83,5	1 887	83,2	301	84,8	1 298	82,7
-negativ	52	16,5	382	16,8	54	15,2	271	17,3

le 17: Absolut- und Prozentzahlen für die Verteilung des Rhesus-Faktors D (Rh-positiv) bzw. der Rh-negativen Eigenschaft bei männlichen und weiblichen Diabetikern im Vergleich zu Gesunden.

Die in Tabelle 17 angegebenen Prozentzahlen sind bei den Männern kaum unterschiedlich. Bei den Frauen besteht eine Differenz von 84,8% gegenüber 82,7%, die ebenfalls so gering ist, daß sich eine Signifikanzberechnung erübrigt.

D i s k u s s i o n .

Aus der bekannten Tatsache, daß eineiige Zwillinge obligat und zweieiige sehr häufig neben der großen Ähnlichkeit auch dieselbe Blutgruppe besitzen, ergibt sich, da die Anzahl der Chromosomen beim Menschen beschränkt ist, logischerweise die Frage, ob nicht zwangsläufig bestimmte Blutgruppeneigenschaften in genetisch enger Beziehung zu anderen Erbanlagen stehen müssen.
1941 berichtete Schaer (111) über Zusammenhänge zwischen körperlichen Merkmalen und Blutgruppen.
Meyerhoff (89) machte 1960 bei erbbiologischen Untersuchungen zum Vaterschaftsnachweis die Beobachtung, daß in zahlreichen Fällen die von den Frauen gewählten Partner nicht nur eine erstaunliche Ähnlichkeit miteinander hatten, sondern auch die gleichen Blutgruppen aufwiesen.

Von entscheidender Bedeutung waren Studien über pathologische Erbanlagen, die hinsichtlich eventuell bestehender genetischer Beziehungen zu bestimmten Blutgruppeneigenschaften durchgeführt wurden und zwar teilweise mit Erfolg, wie früher erwähnt. Es konnte nachgewiesen werden, daß Koppelungen von Genen, die für die Vererbung von Blutgruppeneigenschaften bzw. Krankheiten verantwortlich sind, existieren. Dieses Ergebnis ist bei der Schwierigkeit solcher Nachforschungen, die sich u. a. wegen des relativ seltenen Vorkommens der bisher untersuchten Erbkrankheiten auf eine kleine Anzahl von Personen beschränken mußten, interessant, jedoch auch vielseitiger Kritik unterworfen worden.

Einfacher sind in dieser Hinsicht Studien über den Diabetes mellitus. Bei der allgemein auftretenden Erkrankung besteht die Möglichkeit, zunächst mittels statistischer Methoden festzustellen, ob überhaupt Zusammenhänge in Erwägung zu ziehen sind.

Die Untersuchungen von Diabetikerserien hinsichtlich der ABO-Verteilung zeigen in ihren Ergebnissen bemerkenswerte Differenzen. Die Tatsache, daß die englischen und dänischen Autoren (85, 7) ihre Resultate mit hohen Signifikanzwerten sichern konnten, darf jedoch nicht übersehen werden. Sicherlich wäre es falsch, das Diabetes-Syndrom als solches mit den ABO-Blutgruppen in Verbindung zu bringen, da ja die Erkrankung nicht ausschließlich Träger bestimmter Blutgruppeneigenschaften befällt. Dagegen hat der Gedanke von Mc Connell und Mitarb. (85), daß für einen Spezialtyp von Diabetes mit einer Korrelation zu rechnen sei, mehr Wahrscheinlichkeit. Es wurde der Versuch unternommen, diesen Erkrankungstyp durch Aufgliederung der Diabetiker-Gesamtserie nach verschiedenen Gesichtspunkten näher zu charakterisieren.
Geschlecht, Alter bei Krankheitsbeginn, Notwendigkeit der Insulintherapie und familiäre Disposition sind sicherlich unzureichende Charakteristika, um einen Diabetestyp, der sich genetisch von anderen Formen unterscheiden mag, zu definieren. Doch sind die Möglichkeiten solcher Studien natürlich begrenzt.
Andersen und Mitarb. (7) kamen auf Grund ihrer Untersuchungen zu dem Schluß, daß Geschlecht und Erkrankungsalter offenbar eine Rolle spielen. Sie fanden die Blutgruppe O bei männlichen Diabetikern signifikant bevorzugt und zwar besonders bei solchen des juvenilen Diabetestyps.

Dieses Resultat wäre im Sinne der oben erwähnten Theorie von Mc Connell und Mitarb. bestechend, wenn nicht die Ergebnisse dieser englischen Autoren (85) im Widerspruch dazu ständen. Letztere hatten zwar auch bei männlichen Diabetikern eine signifikante Abweichung beobachtet, jedoch im Sinne einer Bevorzugung der A-Gruppe. Sie verwiesen außerdem darauf, daß die Blutgruppe A vor allem bei Patienten, die anamnestisch Erkrankungsfälle unter den nächsten Blutsverwandten angegeben hatten, hochsignifikant vermehrt war.

In der vorliegenden Arbeit konnten weder die Ergebnisse der englischen noch der dänischen Autoren bestätigt werden. Abweichungen, die das erforderliche Signifikanzniveau erreichten, bestanden weder für die Gesamtheit der Diabetiker noch bei entsprechender Aufgliederung der Serie von 671 Patienten. Die geringe A-Vermehrung von 44,9% innerhalb der Diabetiker-Gesamtserie gegenüber 41,1% (Normalverteilung) lag mit einer Differenz von $x^2 = 4{,}580$ unter dem Signifikanzwert von 7,815 und war bei Aufteilung nach Geschlecht auf den weiblichen Anteil der Serie zurückzuführen, für den sich x^2 mit 5,587 dem Signifikanzniveau näherte, während für den männlichen Anteil x^2 mit 1,602 weit darunter lag. Auffallend war lediglich, daß im Gegensatz zu den Mitteilungen der Voruntersucher die x^2- Werte hier bei den Frauen generell etwas höher waren als bei den Männern. Sie erreichten jedoch keine statistische Signifikanz.
Die ABO-Verteilung der verwendeten Vergleichsgruppen gesunder Personen konnte als für den süddeutschen Raum gültige Normalverteilung angesehen werden, da sie dem Vergleich mit den Ergebnissen von Kasch (106) und Schwarzfischer (116) standhielt.
Im Hinblick auf die Untersuchungen der englischen und dänischen Autoren besteht insofern ein Unterschied, als sich

diese Serie aus dem süddeutschen Raum vorwiegend aus älteren Patienten zusammensetzt. Der Schwerpunkt der Altersverteilung liegt zwischen 60. und 70. Lebensjahr. Die Anzahl der vor dem 30. Lebensjahr Erkrankten ist sehr klein, sodaß auf eine Auswertung der ABO-Verteilung innerhalb dieser Patientengruppe verzichtet werden mußte. Nach Mc Connell und Mitarb. (85) bestehen jedoch hinsichtlich des Erkrankungsalters keine signifikanten Differenzen. Juveniler Typ und Altersdiabetes wurden von den Autoren als gleichermaßen bevorzugt innerhalb der A-Gruppe angegeben.

Als Versuch einer Erklärung dieser differierenden Ergebnisse könnte folgende Theorie dienen, daß nämlich Träger bestimmter Blutgruppeneigenschaften eine unterschiedliche Empfindlichkeit gegenüber verschiedenen Typen von Diabetes mellitus besitzen. Der von Andersen und Mitarb. (7) differenzierte, vielleicht genetisch von anderen Formen unterschiedliche Diabetestyp, der durch den Gesichtspunkt des Alters bei Krankheitsbeginn sicherlich unzureichend charakterisiert ist, müßte demnach in Dänemark besonders häufig auftreten, der andere von Mc Connell und Mitarb. (85) angegebene Typ dagegen in England.
Bei Voraussetzung dieser Hypothese ergibt sich die Frage, ob die jeweiligen Blutgruppen einen zusätzlich dispositionellen Faktor für den Ausbruch der Krankheit darstellen oder ob nicht doch genetisch enge Beziehungen zwischen Krankheitsanlage und Blutgruppen-Gen in Erwägung zu ziehen sind. Für letzteres würde folgendes sprechen, daß die englischen Autoren nicht nur eine Bevorzugung der A-Gruppe beobachteten, sondern außerdem nachweisen konnten, daß alle Träger der Anlage für A, also auch Patienten der AB-Gruppe, bevorzugt befallen waren. Der Signifikanzwert lag weitaus höher, wenn Diabetiker der Blutgruppen A bzw. AB zusammen unter dem gemeinsamen Gesichtspunkt des Vorhandenseins der Anlage für A betrachtet wurden.

In der vorliegenden Arbeit waren dagegen die prozentualen Werte für AB bei Diabetikern und gesunden Vergleichspersonen kaum different, sodaß auf eine entsprechende Untersuchung verzichtet werden konnte.

Überblickt man zusammenfassend die Gesamtheit der unterschiedlichen Ergebnisse hinsichtlich der ABO-Verteilung beim Diabetes mellitus, überwiegt der Eindruck, daß Beziehungen abzulehnen sind. Obwohl die Ergebnisse der englischen Autoren mit einem statistisch hochsignifikanten Wert gesichert werden konnten, darf nicht übersehen werden, daß Craig und Wang (36) innerhalb einer ähnlichen Serie keinerlei Abhängigkeit vom ABO-System beobachtet haben, daß außerdem Mc Connell und Mitarb. (85) darauf aufmerksam machten, daß sie ihre Ergebnisse keineswegs als bewiesen ansahen ohne die Bestätigung anderer Autoren.
Das von Manuila (82) besonder betonte Argument gegen das Problem Blutgruppen und Krankheit generell gilt der unterschiedlichen Verteilung der Blutgruppen in ein und demselben Land, auf die bei der Auswertung einer Bevölkerungsstatistik zu Vergleichszwecken im Sinne obiger Untersuchungen größter Wert zu legen ist. Nach Kopec (70) ist die geographische Verschiebung der ABO-Blutgruppen in England besonders groß, sodaß sich schon dadurch gewisse Differenzen ergeben und Beziehungen vortäuschen können.
Außerdem haben Zeytinoglu (136) und Mähr (79), letzterer mit einer umfangreichen Serie von 1 300 Diabetikern, keinerlei Abhängigkeit beobachtet. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit stimmen damit überein.
Wie ein statistisch gesichertes Ergebnis interpretiert werden kann, haben Macmahou und Folusiak (78) gezeigt. Wie schon erwähnt, war eine signifikante O-Verminderung bei 1 387 Fällen von Leukämie im Vergleich zu Gesunden mit einer Differenz von $x^2 = 16,9$ dadurch bedingt, daß unter den Juden Brocklyns die Gruppe O bei Blutspendern und Patienten seltener war, die Leukämie unter dem jüdischen Anteil der Be-

Zusammenfassung.

1. In einem ausführlichen Literaturteil wurden die wichtigsten Veröffentlichungen, die über das Thema "Blutgruppen und Krankheitsdisposition" berichten, zusammengestellt.

2. Weiterhin wurden die Ergebnisse der Untersuchungen bei Erbkrankheiten mitgeteilt und zwar ausführlich jene, die die Verteilung der ABO-Blutgruppen beim Diabetes mellitus betreffen. Als Besonderheit fand in diesem Kapitel der von einigen Autoren erbrachte Nachweis, daß genetische Koppelungen zwischen bestimmten Blutgruppen-Genen und pathologischen Erbanlagen bestehen, Erwähnung.

3. Als eigener Beitrag wurde die Gruppenzugehörigkeit zu ABO- bzw. Rhesus-System (Rhesus-Faktor D) von insgesamt 671 Diabetikern, darunter 355 Frauen und 316 Männer, bestimmt und mit der Normalverteilung verglichen. Letztere konnte durch Auswertung von Blutgruppenbestimmungen aus Vaterschaftsgutachten gewonnen und durch den Vergleich mit den Ergebnissen anderer Autoren als für den süddeutschen Raum allgemein gültig angesehen werden.
   a) Der Vergleich der Diabetiker-Gesamtserie mit Gesunden zeigte eine geringe Differenz im Sinne einer Bevorzugung der A-Gruppe, die jedoch mit einem x^2 von 4,580 nicht signifikant war.
   b) Bei Aufteilung der Gesamtserie nach Geschlecht ließ sich die erwähnte Differenz auf den weiblichen Anteil der Serie zurückführen, für den sich x^2 mit 5,587 dem Signifikanzniveau von 7,815 näherte. Der entsprechende x^2- Wert für Männer lag mit 1,602 weit darunter.
   c) Die weitere Aufgliederung der Serie nach Notwendigkeit

der Insulintherapie und familiärer Disposition ergab keinerlei signifikante Abweichungen der ABO-Verteilung von der Norm.

d) Auf die Auswertung hinsichtlich des Erkrankungsalters mußte wegen der kleinen Anzahl der interessierenden Früherkrankten verzichtet werden.

e) Die Häufigkeit des Rhesus-Faktors D war bei Diabetikern und gesunden Vergleichspersonen ohne Unterschied und zwar sowohl bei den Männern als auch bei den Frauen.

4. Aus den Mitteilungen verschiedener Autoren und dem Ergebnis der vorliegenden Arbeit konnte der Schluß gezogen werden, daß Beziehungen des Diabetes mellitus zum Rhesus-System nicht bestehen und daß Zusammenhänge mit den ABO-Blutgruppen wenig wahrscheinlich sind.

L i t e r a t u r a n g a b e .

Adam,A.; Sheba,C.; Race,R.R.; Sanger,R.; Tippett,P.; Hamper, J. und Gavin,J. : Linkage relations of the X-borne genes responsible for glucose-6-phosphate dehydrogenase and for the Xg blood groups. Lancet, 2, 1188 (1962)

Aird,J.; Bentall,H.H. und Fraser Roberts,J.A. : A relationship between cancer of stomach and the ABO blood groups. Brit. med. J., 1, 799 (1953)

Aird,J.; Bentall,H.H.; Mehigan, J.A. und Fraser Roberts,J.A. : The blood groups in relation to peptic ulceration and carcinoma of colon, rectum, breast and bronchus. Brit. med. J., 2, 315 (1954)

Aird,J.; Bentall,H.H.; Mehigan, J.A. und Fraser Roberts,J.A. : An association between blood group A and pernicious anaemia: a collective series from a number of centres. Brit. med. J., 2, 723 (1956)

Alexander,W. : An inquiry into the distribution of the blood groups in the patients suffering from malignant diseases. Brit. J. exp. Path., 2, 66 (1921)

Anders,W. : Poliomyelitis und Blutgruppen. Zbl. Bakt. Orig., 165, 221 (1956)

Andersen,J. und Lauritzen,E. : Blood groups and diabetes mellitus. Diab., Vol. 9, Nr. 1, 20 (1960)

Balestra,V. und Mattioli,F. : Les groupes sanguins et l'ulcère gastro-duodénale. Schweiz. Zschr. allg. Path., 21, 1, 331 (1958)

9. Ball,P.A.J. : Influence of the secretor and Lewis genes on susceptibility to duodenal ulcer.
Brit. med. J., 2, 948 (1962)

10. Beasley,W.H. : Blood groups of gastric ulcer and carcinoma.
Brit. med. J., 2, 1167 (1960)

11. Beolchini,P.E.; Cresseri,A.; Gianferrari,L.; Malcovati,P. und Morganti,G. : Richerche genetiche sulle neoplasie dell`utero.
Acta genet. med. gemell., 5, 3, 362 (1956)

12. Beolchini,P.E.; Cresseri,A.; Gianferrari,L.; Malcovati,P. und Morganti,G. : Genetical researches on uterine cancer.
Acta genet., Basel, 6, 2, 301 (1956/1957)

13. Beolchini,P.E.; Cresseri,A.; De Maria,B.; Morganti,G.; Peruzzotti,R. und Serra,A. : Rapporti tra neoplasie del collo dell`utero e gruppi sanguigni del sistema ABO (dati preliminari).
Anal. genet., 6, 109 (1957)

14. Bianchini,F. : Gruppi sanguigni e malattie mentali.
Rass. stud. psichiatr., 26, 237 (193

15. Blotevogel,H. und Blotevogel, W. : Blutgruppe und Daktylogramm als Konstitutionsmerkmale der Poliomyelitiskranken.
Zschr. Kinderhk., 56, 143 (1934)

16. Boorman,K.E. und Dodd,B.E. : The group-specific substances A, B, M, N, and Rh: Their occurence in tissues and body fluids.
J. Path. Bacteriol., 55, 329 (1943)

17. Boorman,K.E.; Dodd,B.E. und Gilbey,B.E. : A serum which demonstrates the codominance of the blood-group gene O with A and B.
Ann. of Eugen., 14, 3, 201 (1948)

18. Bravetta,G. : Gruppi sanguigni e constituzione morbosa.
Note psichiatr., 59, 189 (1930)

19. O'Brien,J.R.; Harris,J.B.; Race,R.R.; Sanger,R.; Tippett, P.; Hamper,J. und Gavin,J. : Haemophilia (VIII) and the Xg blood groups.
Lancet, 2, 1026 (1962)

20. Buchanan,J.A. und Higley,E.T. : Relationship of blood groups to disease.
Brit. J. exp. Path., 2, 247 (1921)

21. Buckwalter,J.A. und van Scoy,R.J. : ABO blood groups of siblings of gastric ulcer and gastric carcinoma patients.
Brit. med. J., 1, 1583 (1961)

22. Buckwalter,J.A.; Wohlwend,E.B.; Colter,D.C. und Knowler,L.A. : The association of the ABO blood groups to gastric carcinoma.
Surg., Gynec., Obstet., 104, 176 (1957)

23. Buckwalter,J.A.; Wohlwend,E.B.; Colter,D.C.; Tidrick,R.T. und Knowler,L.A. : ABO blood groups and disease.
J. Amer. med. Assoc., 162, 1210 (1956)

24. Buckwalter,J.A.; Wohlwend,E.B.; Colter,D.C.; Tidrick,R.T. und Knowler,L.A. : Peptic ulceration and ABO blood groups.
J. Amer. med. Assoc., 162, 1215 (1956

25. Chalmers,J.N. und Lawler,S.D. : Data on linkage in man: elliptocytosis and blood groups.
Ann. of Eugen., 17, 267 (1953)

26. Clarke,C.A. : Some methods of investigating inherited factors in disease.
Lancet, 1, 544 (1955)

27. Clarke,C.A. : Correlations of ABO blood groups with peptic ulcer, cancer and other diseases.
Amer. J. hum. genet., 11, 400 (1959)

28. Clarke,C.A.; Cowan,W.K.; Edwards,J.W.; Howel-Evans, A.W.; Mc Connell,R.B.; Woodrow,J.C. und Sheppard, P.M. : Relationship of the ABO blood grou to duodenal and gastric ulceration Brit. med. J., 2, 643 (1955)

29. Clarke,C.A.; Edwards,J.W.; Haddock,D.R.; Howel-Evans, A.W.; Mc Connell,R.B. und Sheppard,P.M. : ABO blood groups and secretor char ter in duodenal ulcer. Brit. med. J., 2, 725 (1956)

30. Clarke,C.A.; Mc Connell,R.B. und Sheppard,P.M. : ABO blood groups and duodenal ulce Brit. med. J., 1, 758 (1957)

31. Clarke,C.A.; Mc Connell,R.B. und Sheppard,P.M. : ABO blood groups and secretor char ter in rheumatic carditis. Brit. med. J., 1, 21 (1960)

32. Clemens,K.A. und Walsh,R.J. : Austr. J. Sci., 17, 136 (1955), zi nach Lal,V.B. und Speiser,P., 1957

33. Coombs,R.R.A.; Bedford,D. und Rouillard,L.M. : A and B blood group antigens on hu epidermal cells demonstrated by mixed agglutination. Lancet, 1, 461 (1956)

34. Coroianu,V.; Opreanu,O. und Bratu,J. : Blutgruppe und Duodenal-, Magen- geschwür bzw. Magenkrebs. Zbl. Chir., 83, 2201 (1958)

35. Crawford,H.; Cutbush,U. und Mollison,P. : Specifity of incomplete "cold" ant bodies in human serum. Lancet, 1, 566 (1953)

36. Craig,J. und Wang,L. : Blood groups in diabetes mellitus. Glasgow med. J., 36, 261 (1955)

37. Creutzfeld,W. : Zur Theorie des Diabetes mellitus. Med. Klin., 2, 41 (1963)

. Crowley,L.V. : Blood group specific autoantibodies in acquired hemolytic anemia. Amer. J. Clin. Path., 29, 426 (1958)

. Dacie,J.V. und Cutbush,M. : Specifity of auto-antibodies in acquired hemolytic anemia. J. Clin. Path., 7, 1, 18 (1954)

. Dick,W.; Schneider,W. und Brockmüller,E. : Uber das gegensätzliche Verhalten der Blutgruppen A_1 und A_2. Ein weiterer Beitrag zur Frage: Blutgruppen und Krankheiten. Dtsch. med. Wschr., 87, 2567 (1962)

. Dickins,A.M.; Richardson,J.R.; Pike,L.A. und Fraser Roberts, J.A. : Further observations on ABO blood groups frequencies and toxaemia of pregnancy. Brit. med. J., 1, 776 (1956)

. Dossena,D. und Lenzara,L. : L'isoagglutinatione studiata nei riguardi dell'abita morfologica e della sfera genitala muliebra. Ann. Obstet. Gynec., (1924), zit. nach Langmann,H., 1955

. Eisenberg,H.; Greenberg, R.A. und Yesner,R. : ABO blood groups and gastric cancer. J. chron. Dis., 8, 342 (1958)

. Franklin,E.C. : The structure, function and significance of the immune globulins. Vox Sang., 7, 1 (1962)

. Glynn,L.E. und Holborow,E.J. : Distribution of blood group substances in human tissues. Brit. med. Bull., 15, 2, 150 (1959)

. Goodall,H.B.; Hendry,D.W.W.; Lawler,S.D. und Stephen,S.A. : Data on linkage in man: elliptocytosis and blood groups. Ann. of Eugen., 17, 272 (1953)

47. Gundel,M. : Bestehen Zusammenhänge zwischen Blutgruppe und Luesdisposition sowie zwischen Blutgruppe und Erfolg der Luestherapie?
Klin. Wschr., 6, 1703 (1927)

48. Heistö,H. : Relasjonen mellom blodtype og ulcussykdom.
Tidsskr. Norske laegeforen, 76, 10 (1956)

49. Helmbold,W. : Über den Zusammenhang zwischen ABO-Blutgruppen und Krankheiten.
Blut, 5, 7 (1959)

50. Helmbold,W. : Sammelstatistik zur Prüfung auf Korrelationen zwischen dem weiblichen Genitalkarzinom und dem ABO- Rhesus-System.
Acta genet., 11, 29 (1961)

51. Helmbold.W.; Krah,E. und Bitz,H. : Über den Zusammenhang zwischen ABO-Blutgruppen und weiblichem Genitalkarzinom.
Acta genet., 8, 3/4, 207 (1958)

52. Hösli,P.; Hässig,A. und Franceschetti,A. : Proceedings of the first internation congress of human genetics, S. Karger, Basel/New-York 1957, 528, zit. aus Panorama, Mai 1961, 8

53. Holborow,E.J.; Brown,P.C.; Glynn,L.E.; Hawes,M.D.; Gresham,G.A.; O'Brien,T.F. und Coombs,R.R.A. : The distribution of the blood group A antigen in human tissues.
Brit. J. exp. Path., 41, 430 (1960)

54. Holländer,L.D. : Zit. bei Aird,J. und Mitarb., 1953

55. Holländer,L.D.; Watkins,W.M.; Morgan,W.T. und Bird,G.W.G. : Über die Natur der Kälteagglutininbindung.
Nature, Vol. 171, 748 (1957)

. Hunt,M.L. und Lucia,S.P. : The occurence of acquired hemolytic anemia in subjects of blood group O. Science, 118, 3059, 183 (1953)

. Isacson,P. und Holden,D.M. : Human blood group activity associated with a myxovirus. Virology, 17, 494 (1962)

. Iseki,S. : Blood group substances in bacteria. Gunma J. Med. Sci., 1, 1 (1952)

. Isliker,H. und Lüscher,E.F. : Die Chemie der Immunoglobuline. Helvet. med. acta, 26, 152 (1959)

. Jordal,K. : Blood groups and disease. ABO, Rhesus and Lewis blood groups in relation to cancer of stomach, rectum and colon, and to peptic ulceration. Acta med. leg., Bruxelles, 9, 195 (1956)

. Kaiser-Meinhardt,J. : Zur Frage eines neuartigen immunbiologischen Behandlungsversuchs mit Gruppensubstanz. Zschr. Laryng., 39, 749 (1960)

. Kaiser-Meinhardt,J. : Untersuchungen über ein neues immunbiologisches Behandlungsverfahren mit Gruppen-A-Substanz. Habil. Schr., Berlin 1961

. Kaipainen,W.J. und Vuorinen, Y.V. : ABO blood groups in pernicious anaemia and pernicious tapeworm anaemia. Ann. Med. exp. Fenn., 38, 212 (1960)

. Kerde,Ch.; Dominok,G.W. und Gillner,E. : Blutgruppenuntersuchungen anläßlich der Ruhrepidemie. Dtsch, Gesd. wes., 17, 35, 1469 (1962)

65. Khalil,M. : The ABO blood groups and disease in infants and children.
Acta paediat., Uppsala, 49, 76 (1960

66. Khérumian,R. und Moullec,J. : Les groupes sanguins dans les cancers et les ulcères de l'estomac et du duodénum.
Rev. Hémat., 14, 144 (1959)

67. Kircher,W. : Untersuchungen über den Zusammenhang von Dyspepsieverlauf und ABO-Blutgruppenzugehörigkeit.
Mschr. Kinderhk., 109, 369 (1961)

68. Kjaersgaard,A.R. : A preliminary report on the association between blood groups and diseases in patients admitted to a hospital for functional nervous disorders.
Acta psychiatr. scand., 34, Suppl. 136, 170 (1959)

69. Kloevekorn,G.H. und Simon,A. : Die Bedeutung der Blutgruppenuntersuchung bei Haut- und Geschlechtskrankheiten.
Dermat. Zschr., 50,294 (1927)

70. Kopéc,A.D. : Blood groups in Great Britain.
Advancement Sc., 51, 200 (1956)

71. Køster,K.H.; Sindrup,E. und Seele,V. : ABO blood groups and gastric acidity
Lancet, 2, 52 (1955)

72. Krokfors,E. und Kinnunen,O. : Blood groups and gynaecological cancer.
Brit. med. J., 4874, 1305 (1954)

73. Langmann,H. : Ein Beitrag zur Frage der Beziehungen zwischen Blutgruppen und weiblichem Genital- und Mammakarzinom.
Diss., Bonn 1955

4. Levine,P.; Burnham,L. und Katzin,E.M. : Isoimmunization in pregnancy: its possible bearing on etiology of erythroblastosis fetalis. J. Amer. med. Assoc., 116, 825 (1941)

5. Levine,P.; Burnham,L.; Katzin,E.M. und Vogel,P. : The role of isoimmunization in the pathogenesis of erythroblastosis fetalis. Amer. J. Obstetr. Gynec, 42, 925 (1941)

6. Luff,K. : Über Erfahrungen mit Anti-O-Seren. Schweiz. Zschr. allg. Path., 14, 387 (1951)

7. Macleod,K.I.E. : Blood groups in relation to certain diseases. Brit. med. J., 2, 754 (1954)

8. Macmahou,B. und Folusiak,J. : Leukemia and ABO blood groups. Amer. J. Hum. Genet., 10, 287 (1958)

9. Mähr,G. : Die Verteilung der ABO-Blutgruppen beim Diabetes mellitus. Wien, Klin. Wschr., 71, 536 (1959)

10. Maltoni,G. und Canali,E. : I gruppi sanguigni in relazione al cancro gastrico e all ulcera gastro-duodenale. Ann. ital. Chir., 33, 371 (1956)

11. Mann,J.C.; Cahan,A.; Gelb, A.G.; Fisher,N.; Hamper,J.; Tippett,P.; Sanger,R. und Race,R.R. : A sex-linked blood group. Lancet, 8 (1962)

12. Manuila,A. : Blood groups and disease, hard facts and delusions. J. Amer. med. Assoc., 167, 2047 (1958)

83. Maxwell,R.D. und Maxwell,K.N. : ABO blood groups and hypertension. Brit. med. J., 2, 179 (1955)

84. Mc Connell,R.B.; Clarke,C.A. und Downton,F. : Blood groups in carcinoma of the lung. Brit. med. J., 2, 323 (1954)

85. Mc Connell,R.B.; Pyke,D.A. und Fraser Roberts,J.A. : Blood groups in diabetes mellitus. Brit. med. J., 1, 772 (1956)

86. Mc Connell,R.B. und Sheppard, P.M. : The secretor character and disease. Acta genet., 6, 574 (1956/57)

87. Mc Donald,J.C. und Zuckermann,A.J. : ABO blood groups and acute respiratory virus disease. Brit. med. J., 89 (1962)

88. Mello,R.M. und Mello,A. : Contribution to the study of hepatic cirrhosis. Relationship to the blood groups (ABO system). Arqu. Hosp. S. Casa, S. Paulo, 5, 23 (1959)

89. Meyerhoff,H. : Die sexuelle Partnerwahl im Spiegel der Vaterschaftsprozesse. Homo, 11, 3, 152 (1960)

90. Mohr,J. : A study of linkage in man. Munksgaard, Kopenhagen 1954, zit. aus Panorama, Mai 1961, 8

91. Morgan,W.T.J. und Watkins,W.M.: Biochemistry of human blood-group substances. Brit. med. Bull., 15, 2, 109 (1959)

92. Mosbech,J. : ABO blood groups in stomach cancer. Acta genet., Basel, 8, 219 (1958)

93. Mosbech,J. und Videbaek,A. : Mortality from and risk of gastric carcinoma among patients with pernicious anaemia. Brit. med. J., 2, 390 (1950)

94. Newman,E.; Naifels,G.S.; Auer, J.E. und Buckwalter,J.A. : Secretion of ABH antigens in peptic ulceration and gastric carcinoma. Brit. med. J., 1, 92 (1961)

95. Pannhorst,R. : Zur Ätiologie des Diabetes mellitus. Méd. et Hygiène, 510, 546 (1961)

96. Parker,G. und Walsh,R.J. : Blood group and disease. Carcinoma of various organs. Med. J. Austr., 45, 2 (1958)

97. Pearson,M.G. und Pinker,G.D. : ABO blood groups and toxaemia of pregnancy. Brit. med. J., 1, 777 (1956)

98. Pell,S.D.; D'Alonco,C.A. und Fleming,A.I. : A study of the relation of the ABO blood groups to peptic ulceration and hypertension. Ann. Int. Med., 46, 1024 (1957)

99. Pettenkofer,H.J. : Uber die Ursache der heutigen Häufigkeitsverteilung der Blutgruppen ABO auf der Welt. Materia med. Nordmark, 14/11, 491 (1962)

00. Pettenkofer,H.J. und Bickerich,R. : Über Antigengemeinschaften zwischen den menschlichen Blutgruppen ABO und den Erregern gemeingefährlicher Krankheiten. Zbl. Bakt., I, 179, 433 (1960)

01. Pettenkofer,H.J.; Stöss,B. Helmbold,W. und Vogel,F. : Entgegnung auf Springer und Wiener in Alleged causes of the present-day world distribution of the human ABO blood groups. Nature, 193, 4814, 444 (1962)

02. Pike,L.A. und Dickins,A.M. : ABO blood groups and toxaemia of pregnancy. Brit. med. J., 2, 321 (1954)

103. Prokop,O. : Blutgruppen und Krankheit.
Dtsch. med. Wschr., 83, 431 (1958)

104. Prokop,O.; Mallach,H. und Oberhoffer,G. : Blutsenkung und ABO Blutgruppensystem.
Zschr. Hyg., 141, 592 (1955)

105. Race,R.R. und Sanger,R. : Blood groups in man.
3. Aufl., Blackwell, Oxford 1958

106. Rasch,L.H. : Die Verteilung der Blutgruppen und Untergruppen in Oberbayern unter Einschluss von München.
Blut, 6, 261 (1960)

107. Reimann,W. : Alimentäre Allergie und Blutgruppen.
Zschr. ärztl. Fortbildg., 56, 14, 78 (1962)

108. Renwick,J.H. und Lawler,S.D. : Genetical linkage between the ABO and nail-patella loci.
Ann. hum. genet., London, 19/4, 312 (1955)

109. Roberts,J.A.F. : Association between blood groups and disease.
Acta genet., 6, 549 (1956/57)

110. Saleck,W. : Bestehen Beziehungen zwischen Blutgruppen und Geisteskrankheiten?
Zschr. Immunit.forsch., 74, 280 (1932)

111. Schaer,K.F. : Charakter, Blutgruppe und Konstitution.
Rascher, Zürich 1941, zit. nach Prokop,O., 1958

112. Schiff,F. : Über den serologischen Nachweis der Blutgruppeneigenschaft O.
Klin. Wschr., 7, 303 (1927)

. Schmidt,Ch.U. : Ist die Blutgruppe A ein kanzerogener Erbfaktor?
Berl. Med., 7, 3031 (1956)

. Schreiber,H.W.; Bartsch,W.M. und Dauer,M. : Magenkarzinom und Blutgruppe.
Brun s Beitr. klin. Chir., 198, 193 (1959)

. Schröder,G. : Bestehen Beziehungen zwischen Blutgruppe und Karzinomerkrankungen? Untersuchungen an 2145 K.-Patienten.
Arch. Geschwulstforsch., 8/3, 230 (1955)

. Schwarzfischer,F. : Populationsgenetische Untersuchungen zur Frage regionaler Unterschiede in der Verteilung der Blutgruppen ABO in Südbayern.
Diss., München 1959

. Sievers,M.L. : Hereditary aspects of gastric secretory function.
Amer. J. Med., 27, 246 (1959)

. Smars,G.; Beckmann,L. und Böök,J.A. : Osteogenesis imperfecta and blood groups.
Acta genet., Basel, 11, 133 (1961)

. Socha,W. : Les groupes sanguins ABO dans le cancer de l estomac et dans les ulcères gastro-duodénaux.
Bull. cancer (Paris), 47, 126 (1960)

. Sørensen,K.H. : Peptic ulcer and the ABO blood-group system.
Dan. med. Bull., 4, 45 (1957)

. Speiser,P. : Bestehen mathematisch gesicherte Beziehungen der ABO-Gruppen, des Rh-Faktors und des Geschlechts zu Carcinoma ventriculi, Ulcus ventriculi und Ulcus duodeni?
Krebsarzt, Wien, 11, 344 (1956)

122. Speiser,P. : Krankheiten und Blutgruppen.
Wien. klin. Wschr., 70, 315 (1958)

123. Speiser,P. : Krankheiten und Blutgruppen.
Krebsarzt, 13, 4, 208 (1958)

124. Springer,G.F. : Blood group active substances of plant origin.
In: chemistry and biology of mucopolysaccharides. Ciba Found. Symp., Churchill, London 1958

125. Springer,G.F.; Williamson,P. und Brandes,W.C. : Blood group activity of gram-negative bacteria.
J. exp. Med., 113, 1077 (1961)

126. Steffan,P. : Handbuch der Blutgruppenkunde.
Lehmanns Verlag, München 1932

127. Stocks,P. : Cancer of stomach in large town of England and Wales.
Brit. J. Cancer, 4, 147 (1950)

128. Struthers,D. : ABO groups of infants and children dying in the west of Scotland (1949-51).
Brit. J. Soc. Med., 5, 223 (1951)

129. Thomas,J.C. und Hewitt,E.J.C. : Blood groups in health and in mental disease.
J. Ment. Sc., 85, 667 (1939)

130. Uetake,M.; Tanaka,T.; Yoshida,T.; Hoshino,T.; Takagi,K.; Someya,M. und Nakano,S. : Natural selection among ABO blood groups by gastric carcinoma and peptic ulcer.
Jap. J. hum. genet., 3, 4, 156 (1958)

131. Wallace,J. : Blood groups and disease.
Brit. med. J., 2, 534 (1954)

132. Walther,W.W.; Raeburn,C. und Case,J. : Blood groups in relation to malignant diseases. Lancet, 2, 71, 970 (1956)

133. Weber,E. : Grundriß der biologischen Statistik. G. Fischer Verlag, Jena 1964

134. Westlund,K. und Heistö,H. : Blood groups in relation to peptic ulceration. Brit. med. J., 1, 847 (1955)

135. Wewalka,F. : Die Blutgruppen bei Leberzirrhosen. Blut, 6, 261 (1960)

136. Zeytinoglu,J. : Relation entre les groupes sanguins ABO et le diabète. Rev. méd. Suisse rom., 77, 489 (1957)

137. Zuckermann,A.J. und Mc Donald,J.C. : ABO blood groups and acute hepatitis. Brit. med. J., Nr. 5356, 537 (1963)

Herrn Professor Dr. W. Seitz danke ich für die freundliche Überlassung des Themas. Herrn Dr. A. Walcher möchte ich für die tatkräftige Hilfe und die wertvollen Ratschläge und Anregungen danken, außerdem Herrn Priv. Doz. Dr. H. Mehnert für die großzügige Unterstützung bei der Auswahl der Patienten.

Lebenslauf

Ich, Ingrid Christa Trüttner, wurde am 17. 1. 1937 als Tochter des Kriminalbeamten Wilhelm Trüttner und seiner Ehefrau Hildegard, geb. Deutrich, in Bremen geboren.
Die Volks- und Oberschule besuchte ich in Bocholt/Westf., wo ich auch 1956 meine Reifeprüfung am Neusprachlichen Mädchengymnasium ablegte.
Mein Medizinstudium begann ich mit den vorklinischen Semestern an der Universität in Tübingen. Dort bestand ich im April 1959 die ärztliche Vorprüfung. Nach einem weiteren Semester in Tübingen setzte ich mein Medizinstudium in den klinischen Fächern an der Universität in München fort und beendete es hier im November 1962 mit dem Abschluss des Staatsexamens.
Vom März 1963 an war ich als Medizinalassistentin tätig, zunächst am Alpen-Sanatorium mit med. Klinik in Bad Tölz. Die weitere Ausbildung erfolgte auf der internen Abteilung des St. Elisabeth-Hospitals in Iserlohn, auf der chirurgischen Abteilung des Kreiskrankenhauses in Nürtingen sowie auf der geb. - gynäkologischen Abteilung des Kreiskrankenhauses in Kirchheim/ u. Teck.
Nach kurzer Unterbrechung der Ausbildung und nochmaliger chirurgischer Tätigkeit bei Herrn Prof. Dr. Eysholdt in Bielefeld bis Juli 1966 erhielt ich die Bestallung als Arzt und erstrebe nunmehr eine Facharztausbildung auf dem Gebiet der Inneren Medizin.

A N H A N G M I T A B B I L D U N G E N

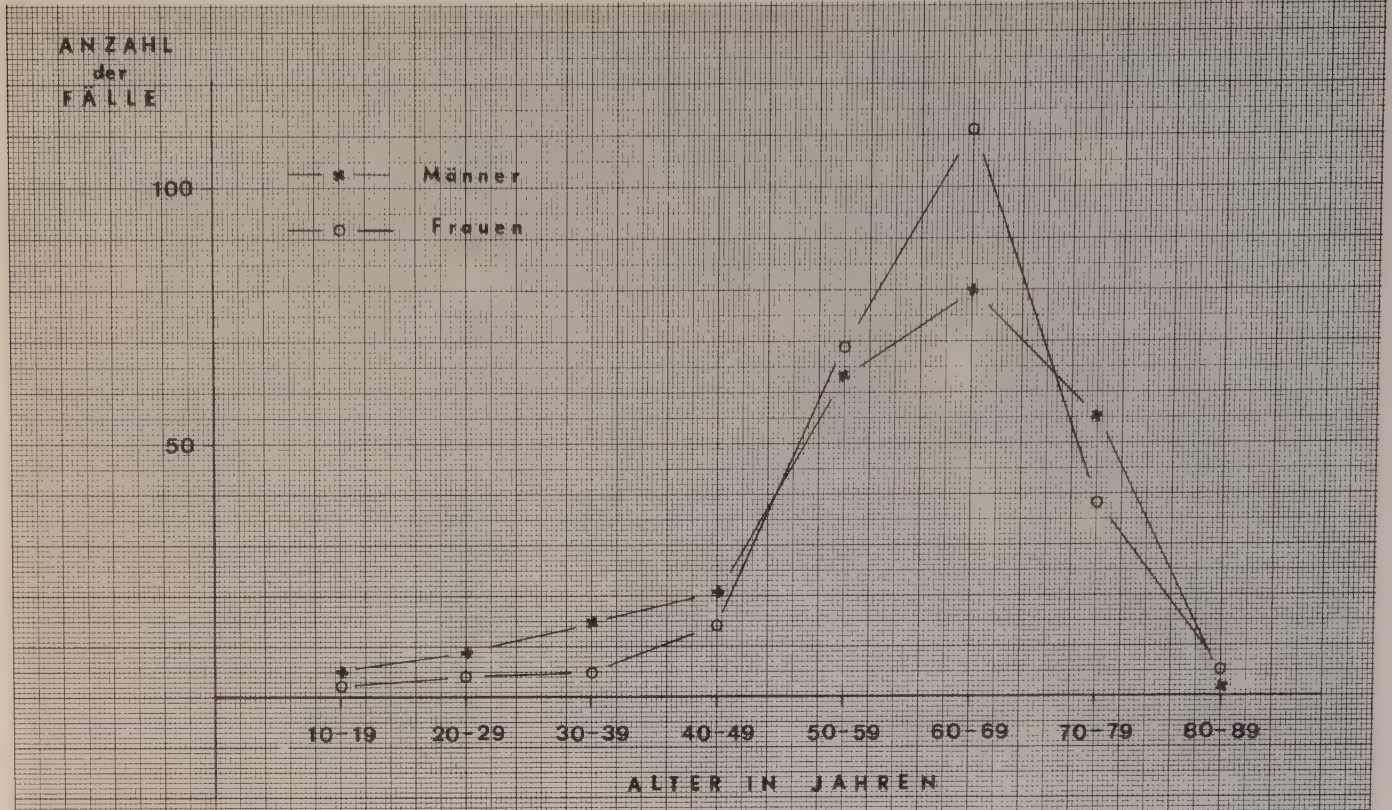

Abb. 1: Zahlenmässige Verteilung der Diabetiker in verschiedenen Altersstufen.

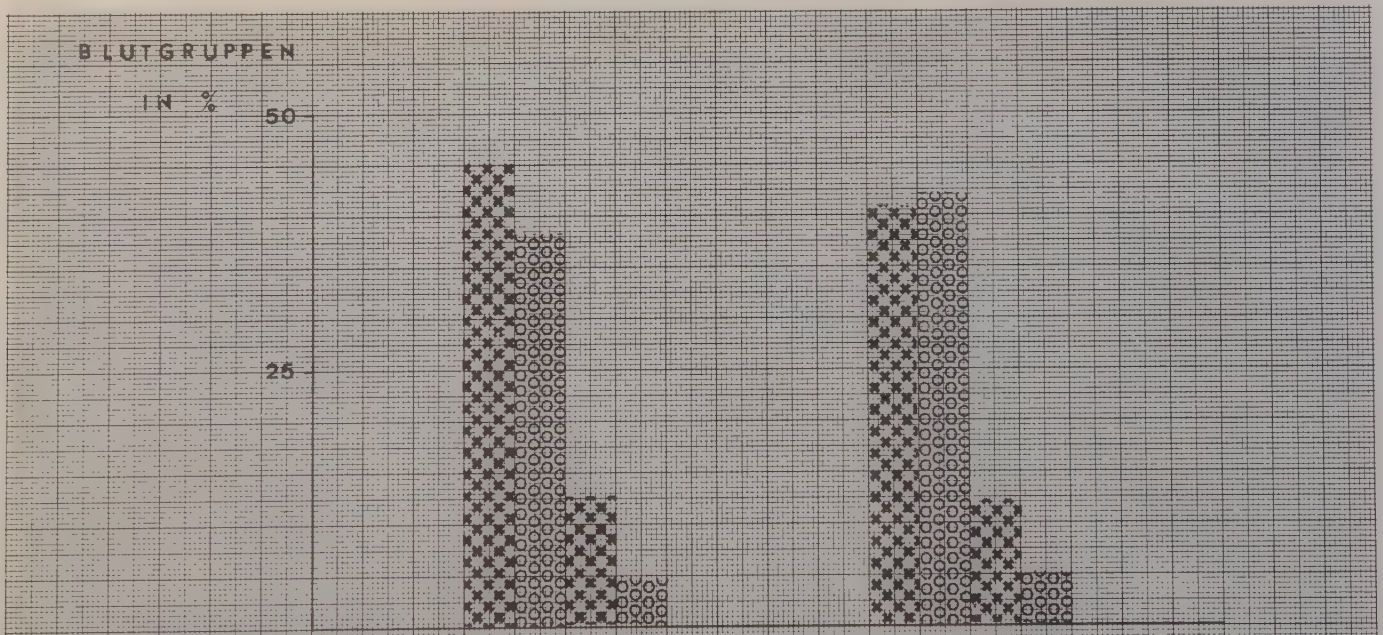

Abb. 2: ABO-Verteilung bei Diabetikern und gesunden Vergleichspersonen.

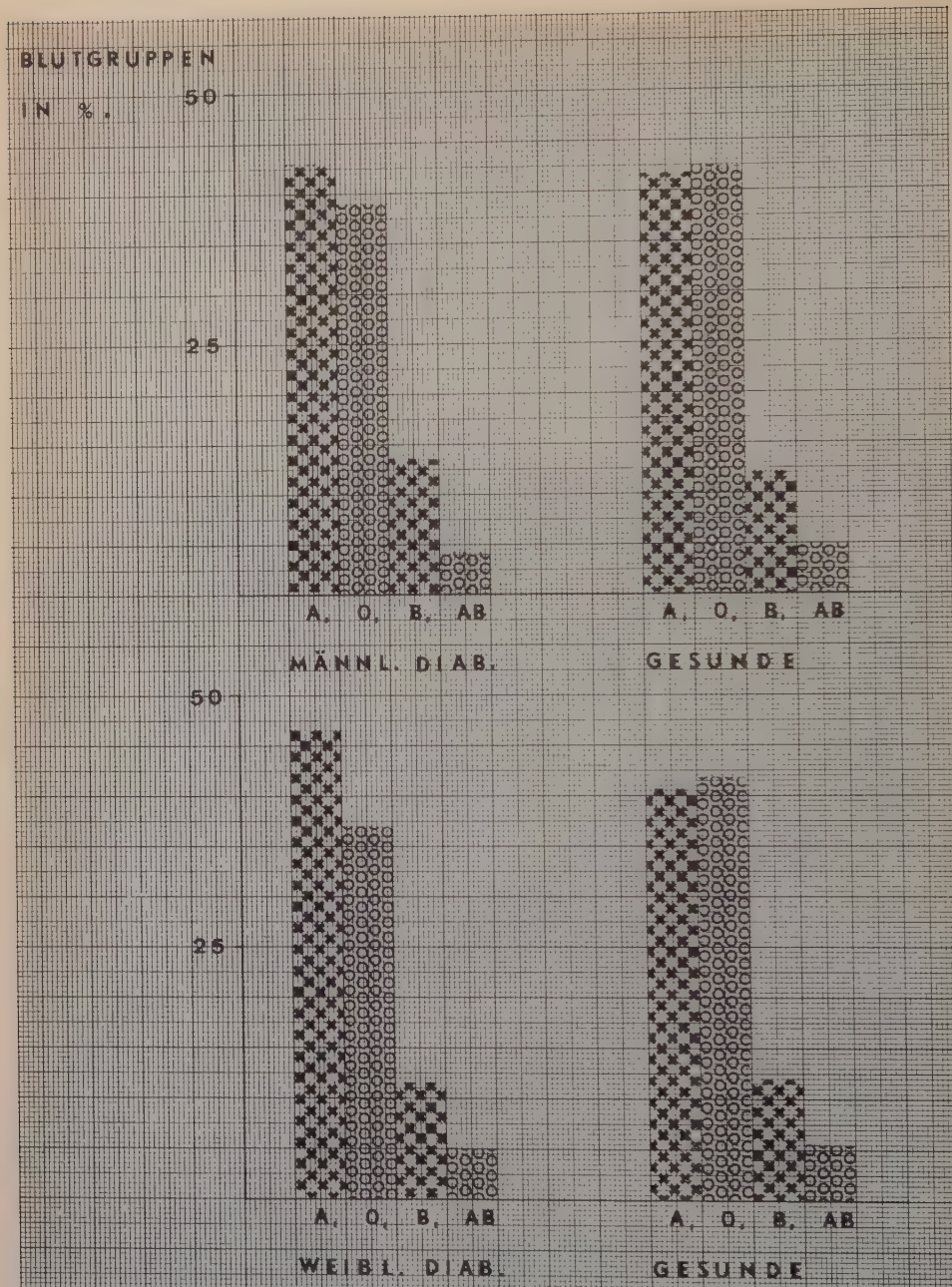

Abb.3: ABO-Verteilung bei männl. und weibl. Diabetikern im Vergleich zu Gesunden

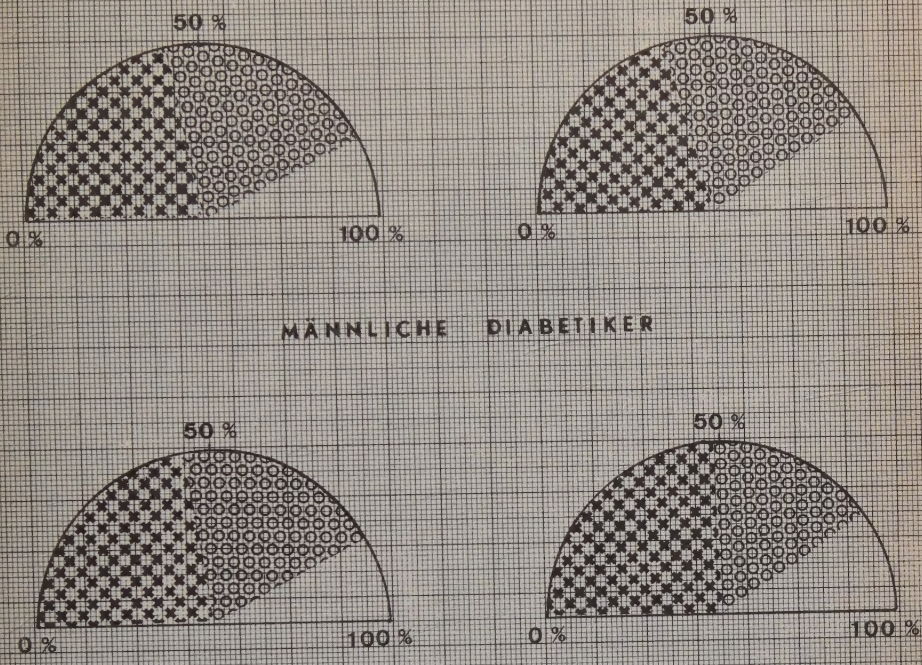

Abb. 4: Vergleich der ABO-Verteilung bei Diabetikern mit bzw. ohne Insulintherapie entsprechend den in Tab. 14 angegebenen Zahlen

Blutgr. A Blutgr. O

Blutgr. B + AB

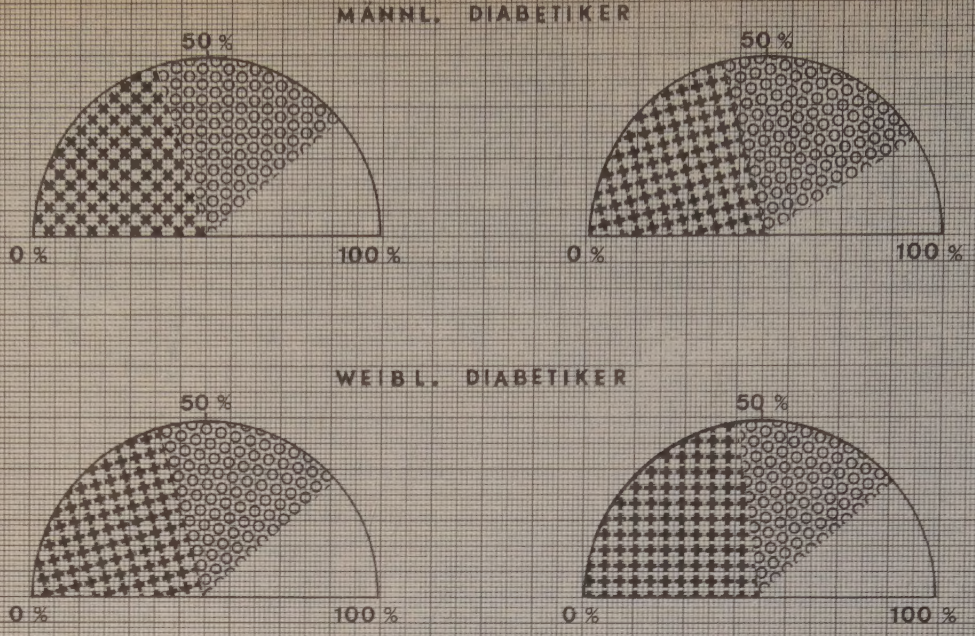

Abb. 5: Die Verteilung der ABO-Blutgruppen bei Diabetikern mit bzw. ohne familiäre Disposition (entspr. Tab. 15)

Gruppe A Gruppe O Gruppe B + AB